

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: НЕПРОСТЫЕ ДИЛЕММЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Гепато- и кардиотоксичность
антибактериальной терапии

Терапия гиперхолестеринемии на фоне
нарушенной гликемии

Стероидорезистентность при воспалительных
заболеваниях кишечника

Противовирусная терапия вирусного
гепатита С при ревматоидном артрите

Неврологические проявления
рино-орбито-церебрального мукормикоза

Гиперактивный мочевой пузырь:
актуальные аспекты терапии

Клинический случай синдрома
Маделунга

Рецидивирующий пролапс тазовых
органов

№1

ТОМ 6
2025



портал
CON-MED.RU



ВЕЛГИЯ®¹

СЕМАГЛУТИД

0,25 мг / 0,5 мг /

1 мг / 1,7 мг / 2,4 мг

Препарат НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ МАССЫ ТЕЛА



- ♡ Содержит специально подобранные концентрации и дозировки семаглутида²
- ♡ Способствует клинически значимому снижению веса³
- ♡ Способствует коррекции метаболических нарушений⁴

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения

Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению ЛП Велгия

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Велгия РУ ЛП -№(007100)-(РГ-РУ)

3. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

4. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frías JP, Jydas E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2
Тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27



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.

2025 / Том 6 / №1

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:
НЕПРОСТЫЕ ДИЛЕММЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

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
Руководитель научной редакции: 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. Клара 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. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.
Дата выхода: 28.02.2025

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВНАЯ ТЕМА Обзор	MAIN TOPIC Review
Гепато- и кардиотоксичность азитромицина: «мифологема» или реальная угроза (критический обзор) А.И. Синопальников	Hepatotoxicity and cardiotoxicity of azithromycin: a "mythologeme" or real threat (critical review) A.I. Sinopalnikov
6	6
Клинический случай Клинический случай лечения гиперхолестеринемии на фоне нарушенной гликемии натощак О.А. Штегман	Clinical Case Clinical case of treating hypercholesterolemia associated with impaired fasting glycemia O.A. Shtegman
14	14
Клинический случай Клинический случай множественного эхинококкоза с вовлечением в процесс правых отделов сердца Н.В. Аксюткина, Т.Ю. Большакова, К.Т. Ибрагимова, Е.Н. Кононов, Т.М. Парфенова, Д.А. Надеждина	Clinical Case Clinical case of multiple echinococcosis involving the right heart N.V. Aksyutina, T.Yu. Bolshakova, K.T. Ibragimova, E.N. Kononov, T.M. Parfenova, D.A. Nadezhkina
18	18
Клинический случай Клинический случай сочетания эндокардита Либмана–Сакса, перикардита и миокардита у пациента с системной красной волчанкой А.С. Мировая, Е.И. Турдиева, Б.А. Турдиев, Ю.И. Титorenko, К.А. Карданова, П.А. Тебенева, Ф.М. Борлакова, Д.Р. Дадашева, Е.Т. Гагашева, В.М. Антонов	Clinical Case Clinical case of combination of Libman–Sacks endocarditis, pericarditis and myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus A.S. Mirovaeva, E.I. Turdieva, B.A. Turdiev, Yu.I. Titorenko, K.A. Kardanova, P.A. Tebeneva, F.M. Borlakova, J.R. Dadasheva, E.T. Gagatseva, V.M. Antonov
24	24
Оригинальная статья Генетические модификации в кардиологии: роль CRISPR-Cas9 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний Т.А. Грецева, Д.А. Еникеев, Э.А. Шайдуллина, Л.М. Джанбекова, В.С. Карпелевич, А.Р. Кузина, А.И. Магомедова, И.Р. Валеев, Г.С. Гимранова, Л.М. Саярова, Н.А. Клавдиева, А.А. Атаева, Н.Ю. Салимова, Д.Р. Меньяшева, Б.М. Бердиев	Original article Genetic modifications in cardiology: the role of CRISPR-Cas9 in the treatment of cardiovascular diseases T.A. Greteva, D.A. Enikeev, E.A. Shaidullina, L.M. Djanbekova, V.S. Karpelevich, A.R. Kuzhina, A.I. Magomedova, I.R. Valeev, G.S. Gimranova, L.M. Sayarova, N.A. Klavdieva, A.A. Ataeva, N.Yu. Salimova, D.R. Menyashaeva, B.M. Berdiev
29	29
Обзор Стероидорезистентность при воспалительных заболеваниях кишечника: механизмы развития, тактика врача при выборе терапии для пациента Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова	Review Steroid resistance in inflammatory bowel diseases: mechanisms of development, physician's tactics in choosing therapy for a patient L.V. Tarasova, Yu.V. Tsyganova
41	41
Клинический случай Клинический случай противовирусной терапии у пациентки с вирусом гепатита С и ревматоидным артритом А.В. Петров, А.Ш. Асанова, Е.И. Стилиди, И.С. Капустин, Л.А. Семендяева, И.А. Кургузкин, С.Р. Исламова, А.В. Щербак	Clinical Case Clinical case of antiviral therapy in a patient with hepatitis C virus and rheumatoid arthritis A.V. Petrov, A.Sh. Asanova, E.I. Stilidi, I.S. Kapustin, L.A. Semendyaeva, I.A. Kurguzkin, S.R. Islamova, A.V. Shcherbak
46	46
Обзор Недержание мочи: в фокусе гиперактивный мочевой пузырь. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе Д.И. Трухан, Д.А. Калининченко	Review Urinary incontinence: focus on overactive bladder. Topical aspects of clinical features, diagnosis, and treatment at the outpatient stage D.I. Trukhan, D.A. Kalinichenko
50	50
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ Клинический случай Уникальный клинический случай находки инородного тела в практике врача-оториноларинголога М.А. Козаренко, К.О. Самсонова, Е.С. Приймак, В.И. Егоров, П.М. Дахдаева	OTORHINOLARYNGOLOGY Clinical Case An unusual clinical case of a foreign body in the practice of an otorhinolaryngologist M.A. Kozarenko, K.O. Samsonova, E.S. Priimak, V.I. Egorov, P.M. Dakhadaeva
61	61
НЕВРОЛОГИЯ Клинический случай Неврологические проявления рино-орбито-церебрального мукормикоза Е.А. Руина, И.А. Королев, В.Н. Григорьева, Е.А. Антипенко, А.С. Мисник, К.А. Головина	NEUROLOGY Clinical Case Neurological manifestations of rhino-orbito-cerebral mucormycosis E.A. Ruina, I.A. Korolev, V.N. Grigoreva, E.A. Antipenko, A.S. Misnik, K.A. Golovina
65	65
Лекция Размышления о противоречиях современной нейрохирургии Л.Б. Лихтерман, В.А. Охлопков, Б.Л. Лихтерман	Lecture Reflections on controversy of modern neurosurgery L.B. Likhterman, V.A. Okhlopov, B.L. Likhterman
74	74
Лекция Рецидивирующие формы острого рассеянного энцефаломиелита: современные представления диагностики и лечения, возможные причины хронизации демиелинизирующего процесса Г.И. Садекова, М.А. Омарова, А.Н. Бойко	Lecture Relapsing forms of acute disseminated encephalomyelitis: current concepts of diagnosis and treatment, possible causes of chronic demyelinating process G.I. Sadekova, M.A. Omarova, A.N. Boyko
80	80
РЕВМАТОЛОГИЯ Обзор Мозаичная артропластика как альтернативный метод лечения артрозов В.Б. Калиберденко, Э.Э. Арамян, М.С. Зинченко	RHEUMATOLOGY Review Mosaic arthroplasty as an alternative method of treating arthrosis V.B. Kaliberdenko, E.E. Aramyan, M.S. Zinchenko
88	88
ГИНЕКОЛОГИЯ Оригинальная статья Анализ психоэмоциональных характеристик у студенток высших учебных заведений, страдающих дисменореей Т.Ю. Пестрикова, К.А. Ермолаева, А.И. Верbitsкий	GYNECOLOGY Original article Analysis of psycho-emotional characteristics of female students of higher educational institutions suffering from dysmenorrhea T.Yu. Pestrikova, K.A. Ermolaeva, A.I. Verbitsky
93	93
Обзор Ожирение и метаболические дисфункции в патогенезе пролапса тазовых органов М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Ф.Ф. Миннулина	Review Obesity and metabolic dysfunction in pathogenesis of pelvic organ prolapse M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, F.F. Minnullina
99	99
Обзор Хирургическое лечение рецидивирующего пролапса тазовых органов: что важно знать? М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Ф.Ф. Миннулина	Review Surgical treatment of recurrent pelvic organ prolapse: what is important to know? M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, F.F. Minnullina
106	106
ПЕДИАТРИЯ Оригинальная статья Безопасность применения β ₂ -адреномиметиков короткого действия: клинические наблюдения и обзор литературы Г.М. Биккина, Г.У. Макарова, Я.А. Трусевских, Е.О. Собянина, И.И. Нарынбаева, Р.Ф. Гатиятуллин, Ю.Н. Хаматханова, О.В. Шамшеева	PEDIATRICS Original article Safety of short-acting beta-2-adrenomimetics: clinical observations and literature review G.M. Bikkina, G.U. Makarova, Ya.A. Trushevskikh, E.O. Sobyagina, I.I. Narynbaeva, R.F. Gatiyatullin, Yu.N. Khamatkhanova, O.V. Shamsheeva
113	113
Клинический случай Клинический случай синдрома Маделунга А.В. Серезкина, А.С. Солодатов, В.А. Хачатрян, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, И.Г. Хмелевская	Clinical case A clinical case of Madelung syndrome A.V. Serezhkina, A.S. Soldatenkov, V.A. Khachatryan, N.S. Razinkova, T.A. Minenkova, I.G. Hmelevskaya
121	121
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Ожирение: пролиферативные риски и возможности их преодоления М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов	ENDOCRINOLOGY Review Obesity: proliferative risk and the possibility of overcoming it M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov
125	125
ОНКОЛОГИЯ Оригинальная статья Анализ результатов иммуногистохимического исследования рака легких, выявленного в условиях Хорезмской области А.П. Ортиков	ONCOLOGY Original article Analysis of immunohistochemical study results for lung cancer detected in the Khorezm region A.P. Ortikov
132	132

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Синопальников Александр Игоревич,
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, Республика 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)
Ихтиярова Гульчехра Акмаловна,
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)
Локшин Вячеслав Нотанович,
акад. НАН РК, проф., Международный клинический центр репродуктологии PERSONA (Алматы,
Казахстан)
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 «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» 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

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

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Петров Владимир Александрович,
д-р мед. наук, проф., Обнинский институт атомной энергетики ФГАОУ ВО «НИЯУ МИФИ»
(Обнинск, 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 Кенсариевич,
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)
Ашрафян Левон Андреевич,
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (Москва, 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)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ 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

Dmitry S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of 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 of 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.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Gulchehra A. Ikhtiyarova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

Vyacheslav N. Lokshin,

Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., International Clinical Centre of Reproductology PERSONA (Almaty, Kazakhstan)

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 Dermatovenerology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University) (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)

INFECTIOUS DISEASES

Vladimir A. Petrov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the Moscow Engineering and Physics Institute (Obninsk, 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., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University) (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)

Levon A. Ashrafyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, 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 of 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.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University) (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)

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)



Обзор

Гепато- и кардиотоксичность азитромицина: «мифологема» или реальная угроза (критический обзор)

А.И. Синопальников✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉ aisyn@list.ru

Аннотация

Как показывает многолетний опыт клинического применения макролидов, эти препараты характеризуются наибольшей безопасностью. На фоне их применения нежелательные лекарственные реакции развиваются крайне редко. Одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков, особенно в амбулаторной практике, остается азитромицин. В рамках настоящего обзора представлен критический анализ имеющихся данных о возможных нежелательных лекарственных реакциях на антибиотик со стороны печени и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: азитромицин, безопасность, гепатотоксичность, кардиотоксичность.

Для цитирования: Синопальников А.И. Гепато- и кардиотоксичность азитромицина: «мифологема» или реальная угроза (критический обзор). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 6–13. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00543

Review

Hepatotoxicity and cardiotoxicity of azithromycin: a “mythologeme” or real threat (critical review)

Alexander I. Sinopalnikov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉ aisyn@list.ru

Abstract

As shown by long experience of the clinical use of macrolides, these drugs are characterized by the highest safety. Adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of macrolides are extremely rare. Azithromycin remains one of the most prescribed antibiotics, especially in outpatient practice. The review presents critical analysis of the available data on possible ADRs to the antibiotic related to the liver and cardiovascular system.

Keywords: azithromycin, safety, hepatotoxicity, cardiotoxicity.

For citation: Sinopalnikov A.I. Hepatotoxicity and cardiotoxicity of azithromycin: a “mythologeme” or real threat (critical review). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 6–13 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00543

Введение

Макролиды, появившиеся в клинической практике более 70 лет тому назад, в настоящее время относятся к широко и повсеместно используемым антибиотикам, прежде всего при внебольничных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей [1, 2]. При этом, несмотря на рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам в ряде стран и регионов (в том числе и в Российской Федерации), этот класс антибиотиков продолжает удерживать позиции как нередко назначаемый больным внебольничной пневмонией [3, 4], особенно на фоне отмеченного в последнее время «взрывного» роста заболеваемости микоплазменной пневмонией, совпавшего с окончанием пандемии COVID-19 [5]. Статус макролидов укрепляется и все возрастающим числом доказательств их многочисленных иммуномодулирующих свойств и, как следствие этого, расширением круга показаний к их назначению больным муковисцидозом, немукковисцидозными бронхоэктазами, хроническим

риносинуситом, облитерирующим бронхоэктазом и др. [6, 7].

Многодесятилетний опыт клинического применения макролидов позволил утвердиться во мнении, что данный класс антибиотиков относится к числу наиболее безопасных, а возникающие при их назначении нежелательные лекарственные реакции (НЛР) предсказуемы и относительно редки [8].

С появлением «новых» макролидов (азитромицин, кларитромицин), характеризующихся среди прочего улучшенной фармакокинетикой, их популярность еще более возросла. Так, только в США азитромицин в 2017 г. назначался более 12 млн раз [10]. Неслучайно эксперты Всемирной организации здравоохранения оценивают азитромицин с учетом его доказанной эффективности и приемлемого профиля безопасности как один из самых привлекательных антибиотиков, подходящих для широкого применения любой национальной системой здравоохранения [11].

Таблица 1. Курсовые дозы различных макролидов при лечении инфекций дыхательных путей у взрослых
 Table 1. Course doses of various macrolides used for treatment of respiratory tract infections in adults

Препарат	Разовая доза, мг	Суточная доза, мг	Курсовая доза, г
Эритромицин	500	2000	14–20
Кларитромицин	500	1000	7–10
Кларитромицин пролонгированного действия	500	500–1000	3,5–10
Азитромицин	500	500	1,5
Джозамицин*	500–750	1500–2250	10,5–15,75

*По решению компании Astellas продажа джозамицина (Вильпрафен) прекращена. Регистрация Вильпрафена в таблетках, покрытых оболочкой, и в виде суспензии в Российской Федерации закончена в 2024 г., а еще одной формы – диспергируемых (растворимых) таблеток Вильпрафен Солютаб – завершится в 2026 г.

Таблица 2. Данные о лекарственных поражениях печени, связываемых с приемом азитромицина
 Table 2. Data on the drug-induced damage to the liver associated with the use of azithromycin

Доза азитромицина	Характер поражения печени	Возраст, годы	Пол	Одновременный прием других препаратов
500 мг однократно, затем по 250 мг в течение следующих 4 сут [20]	Внутрипеченочный холестаза	72	М	Лансопразол, рофекоксиб, цетиризин
500 мг однократно, затем по 250 мг в течение следующих 4 сут [21]	Псевдоангиохолилитический острый гепатит	55	Ж	Номегастрол, преднизолон
500 мг однократно, затем по 250 мг в течение следующих 4 сут [22]	Внутрипеченочный холестаза	33	Ж	Пропранолол, суматриптан, пероральные контрацептивы
Прием азитромицина в течение 4 дней в высокой дозе (доза не указана) [23]	Холестатический гепатит	69	Ж	Связь с другими принимаемыми препаратами не установлена

Впрочем, следует признать, что годы повсеместного и успешного применения азитромицина по широкому кругу показаний периодически «омрачаются» дискуссиями о его профиле безопасности, где в фокусе внимания чаще всего оказывались гепато- и кардиотоксичность препарата.

Гепатотоксичность

Лекарственные поражения печени (ЛПП) (drug-induced liver injury, DILI) нередко связываются с приемом антибиотиков. Так, согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям в Швеции [12], Испании [13], Исландии [14], Индии [15] и США [16] частота антибиотик-ассоциированных повреждений печени в структуре всех зарегистрированных ЛПП составляла 26–65%, а среди «виновников» чаще присутствовали туберкулостатические антибиотики (изониазид, рифампицин и др.), амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, триметоприм-сульфаметоксазол, доксициклин. В противоположность этому, макролиды (прежде всего, эритромицин) в этом перечне упоминались существенно реже, либо отсутствовали вовсе.

Тем не менее собственная гепатотоксичность, как и для подавляющего большинства лекарственных средств других групп, в той или иной степени свойственна всем макролидам, в связи с чем их применение в высоких дозах и/или длительное использование может быть сопряжено с риском развития нарушений функции печени. Здесь важно подчеркнуть, что потенциальная гепатотоксичность макролидов коррелирует со способностью антибиотиков взаимодействовать с СYP3A4 (цитохромом P450 3A4) – одним из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксено-

биотиков в организме человека. При этом выделяют сильные ингибиторы СYP3A4 (олеандомицин, эритромицин, кларитромицин), макролиды, оказывающие умеренное воздействие на СYP3A4 (мидекамицин, джозамицин, рокситромицин) и, наконец, макролиды, не влияющие на активность СYP3A4 (азитромицин, спирамицин, диритромицин) [17]. Препараты первой группы метаболизируются в печени при участии фермента СYP3A4 с образованием реактивных нитрозоалкановых форм, которые связываются с цитохромом P-450. Образование комплекса «матоболит – активный центр фермента» приводит к необратимому угнетению активности цитохрома P-450. В противоположность этому, препараты третьей группы (азитромицин и др.) вообще не образуют комплексов с цитохромом P-450. Эти различия весьма важны для понимания риска ЛПП, поскольку гепатотоксическое действие, связываемое с образованием реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий, наиболее демонстративно у эритромицина и, напротив, в минимальной степени выражено у азитромицина, спирамицина и диритромицина [18].

Помимо незначительного метаболизма и малого риска лекарственных взаимодействий азитромицин в сравнении с другими макролидами характеризуется значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой (табл. 1), что также следует принимать во внимание, поскольку, как уже говорилось ранее, увеличение суммарной дозы препарата сопровождается повышением риска гепатотоксичности [19].

Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина находит свое подтверждение и в масштабных фармакоэпидемиологических исследованиях, в ходе которых описываются лишь единичные случаи ЛПП у взрослых,

связываемые с приемом препарата (табл. 2), тогда как у детей в крайне редких случаях имеют место эпизоды бессимптомного повышения активности печеночных ферментов [24].

В 2003 г. в США была создана специальная структура (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN), призванная учитывать и анализировать все случаи ЛПП, выявляемые в лечебных учреждениях страны [25]. Изучение беспрецедентной по масштабам и строгости соблюдения диагностических критериев базы данных, полученных указанной сетевой структурой в период с сентября 2004 г. по май 2013 г. (в этот период азитромицин был наиболее востребованным антибиотиком на американском рынке, и за указанное 10-летие было выписано более 200 млн рецептов на этот препарат), позволило выявить 18 случаев ЛПП (72% женщины, средний возраст – 37 лет), вероятно или определенно связываемых с приемом азитромицина [26]. Общими симптомами у этих больных были желтуха, боль в животе, тошнота и/или кожный зуд. У 16 пациентов патологические изменения в сывороточной гепатограмме были впервые выявлены спустя 14 дней после прекращения приема азитромицина (в диапазоне от 9 до 20 дней). Средняя продолжительность лечения азитромицином составила 4 дня (от 2 до 7 дней). У 10 пациентов ЛПП трактовались как гепатоцеллюлярные, у 6 – как холестатические, а у двух – как смешанные. Средние пиковые значения аланинаминотрансферазы в крови составляли 2127 МЕ/л, щелочной фосфатазы – 481 МЕ/л, а общего билирубина – 9,2 мг/дл. Гистологические исследования печени обнаружили у нескольких пациентов дуктопатию и веноокклюзионные изменения. Через 6 мес 8 пациентов выздоровели, у 4 пациентов были подтверждены хронические повреждения печени, 1 пациент умер и еще 1 пациенту была проведена трансплантация печени (здесь важно подчеркнуть, что 2 последних больных были старше 60 лет, один из которых страдал алкогольным гепатитом, а другой – неалкогольным стеатогепатитом). Таким образом, клинически/прогностически значимые ЛПП, вероятно или определенно связываемые с приемом азитромицина, развивались с частотой менее 1 случая на 10 млн назначений препарата.

Впрочем, несмотря на исключительную редкость азитромицин-ассоциированных ЛПП, контрольно-разрешительный орган США (Food and Drug Administration, FDA) на основе указанных выше данных о безопасности азитромицина принял решение о внесении соответствующих предостережений в инструкцию по его медицинскому применению (www.fda.gov).

Вскоре после этого последовало и соответствующее обращение Центра экспертизы безопасности лекарственных средств Минздрава России, в котором, в частности, указывалось, что «В послерегистрационном периоде (применения азитромицина) появились сообщения о развитии у больных гепатита, некроза печени, печеноч-

ной недостаточности, в некоторых случаях приводящих к летальному исходу». К сожалению, лишенное конкретики и соответствующей аргументации, данное обращение породило настороженное, если не негативное отношение к препарату среди немалого числа практикующих врачей, дополнявшееся спекулятивными публичными выступлениями и публикациями ряда представителей экспертного сообщества. Однако со временем дискуссии по поводу очевидно «гипертрофированной» гепатотоксичности азитромицина сошли на нет, а с момента регистрации препарата в Российской Федерации службой Фармаконадзора не было зарегистрировано ни одного случая азитромицин-ассоциированных ЛПП; в базе Росздравнадзора сведения о подобных НЛР на территории нашей страны также отсутствовали [27].

Кардиотоксичность

Рассмотрение риска кардиотоксичности азитромицина следует, очевидно, предварить некоторыми общими положениями, касающимися проаритмогенного действия лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков. Вероятно, наиболее частым механизмом подобной ятрогении является удлинение интервала QT с последующим развитием «пируэтной» желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*, TdP), приписываемым более чем 100 различным лекарственным средствам: общеанестезирующим, антидепрессантам, антиаритмикам, антиэметикам, антимикотикам, антипсихотикам, противомаларийным препаратами и антибиотикам [28]. В ряду последних прежде всего упоминаются макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), а также линезолид, имипенем-циластатин, амикацин и фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) [29].

Интервал QT представляет собой временной промежуток от начала волны Q и до окончания волны T на электрокардиограмме, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца. Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, принято считать, что нормальная продолжительность интервала QT у мужчин и женщин составляет <430 мс и <450 мс соответственно¹ [30]. В тех случаях, когда интервал QT превышает 500 мс (или удлиняется по сравнению с исходными значениями более чем на 60 мс), возрастает риск развития сердечно-сосудистых событий, включая нарушения сердечного ритма и внезапную смерть [31].

Удлинение интервала QT способно стать причиной так называемых ранних последеполяризаций (*early after depolarizations*), при достижении которыми порога потенциала действия может развиваться полиморфная желудочковая тахикардия TdP и, как следствие, фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная смерть [32]. Впрочем, предсказание развития тахикардии TdP, основывающееся исключительно на факте удлинения интервала QT, не является надежным.

¹ Суточная вариабельность интервала QT может достигать 100 мс и зависит в том числе от частоты сердечного ритма. В этой связи предложено использовать различные формулы, корригирующие возможное влияние ритма сердца на QT-интервал. До настоящего времени наиболее популярной в определении корригированного QT-интервала (QTc) остается предложенная H.C. Bazett формула: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [30].

Таблица 3. Риск смерти в течение первых пяти дней в группах больных, получавших азитромицин, амоксициллин и не получавших антибактериальную терапию [45]

Table 3. Risk of death within the first five days in the groups of patients receiving azithromycin, amoxicillin and not receiving antibiotic therapy [45]

Сравниваемые группы больных	Смерть от любой причины	Смерть от сердечно-сосудистых причин
Больные, принимавшие азитромицин (n=347 795), vs Больные, не принимавшие антибиотики (n=1 391 180)	ОР 1,85; 95% ДИ 1,25–2,75 (p=0,002)	ОР 2,88 95% ДИ 1,79–4,63 (p<0,001)
Больные, принимавшие азитромицин (n=347 795), vs Больные, принимавшие амоксициллин (n=1 348 672)	ОР 2,02 95% ДИ 1,24–3,30 (p=0,005)	ОР 2,49 95% ДИ 1,38–4,50 (p=0,002)

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Ятрогенное удлинение интервала QT связывают с ингибированием гена hERG, кодирующего быстрый компонент так называемых замедленных выпрямляющих калиевых каналов (IKR). По IKR осуществляется отток калия из миоцитов в процессе реполяризации желудочков. В случаях ингибирования гена hERG функционирование IKR нарушается, результатом чего становится внутриклеточная аккумуляция калия и задержка реполяризации желудочков, а значит, и удлинение интервала QT [33].

Согласно регуляторным документам FDA, удлинение интервала QT на 10 мс имеет клиническое значение, на 20 мс – потенциальный проаритмогенный эффект, а в случаях превышения 500 мс (или удлинения интервала QT на >60 мс по сравнению с исходным уровнем) настоятельно рекомендуется прекращение дальнейшего приема лекарственного препарата, «уличенного» в кардиотоксичности [34].

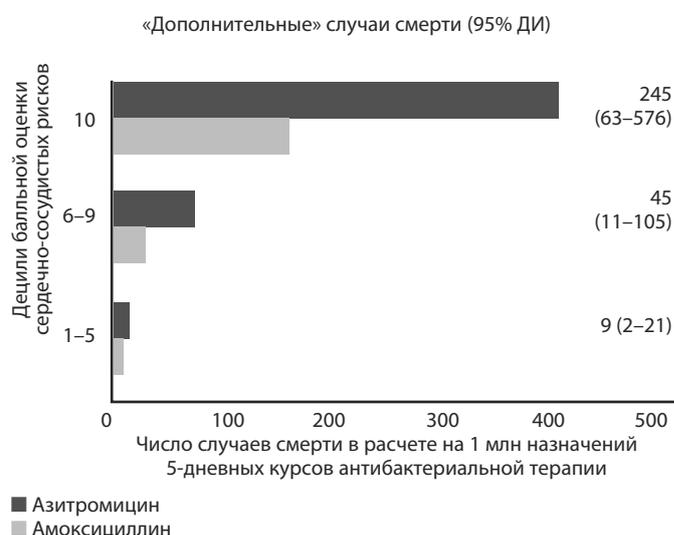
Вероятно, первое упоминание об удлинении интервала QT на фоне приема азитромицина принадлежит E.V. Granowitz и соавт. [35], описавших пациента, одновременно с антибиотиком принимавшего дизопирамид. Позднее появились сообщения об удлинении интервала QT и развитии тахикардии TdP при приеме азитромицина больными с врожденным синдромом удлиненного QT-интервала, хронической сердечной недостаточностью, гипокалиемией и др. [36, 37].

На фоне описания отдельных случаев кардиотоксичности азитромицина, в том числе применявшегося одновременно с лекарственными средствами с проаритмогенной активностью, как правило, у больных с хронической сердечной недостаточностью, гипокалиемией, врожденным синдромом удлиненного QT-интервала, синдромом слабости синусового узла и т.д. [38–44], как гром среди ясного неба («out of the blue») прозвучали выводы ретроспективного когортного исследования W.A. Ray и соавт. [45]. В исследование были включены пациенты в возрасте 30–74 лет, получавшие в период с 1992 по 2006 г. антибактериальную терапию – амоксициллин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и азитромицин (последний в рамках стандартного 5-дневного режима дозирования); в качестве отдельной группы контроля наблюдались пациенты, не получавшие за указанный период какой-либо антибактериальной терапии.

Авторами было показано, что в течение первых пяти дней среди пациентов, получавших азитромицин, смертность от любой причины (преимущественно сердечно-сосудистой) оказалась достоверно выше по

Риск «дополнительных» случаев смерти при приеме азитромицина и амоксициллина в зависимости от наличия сердечно-сосудистых рисков [45]

Risk of “extra” deaths associated with taking azithromycin and amoxicillin depending on the presence of cardiovascular risk [45]; CI – confidence interval



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотики (табл. 3) [45]. Схожими оказались и различия в сравнении с больными, получавшими амоксициллин, ципрофлоксацин, но не левофлоксацин. Проведенные авторами цитируемого исследования расчеты позволили сделать вывод о том, что абсолютный риск смерти от любой причины в случаях 5-дневной терапии азитромицином составляет 85,2/1 млн курсов антибиотикотерапии, тогда как в случаях назначения амоксициллина – 31,5/1 млн (см. табл. 3). Не менее важным представлялось и заключение о «дополнительных» случаях смерти при приеме азитромицина по сравнению с амоксициллином в зависимости от наличия или отсутствия известных сердечно-сосудистых рисков (см. рисунок). Так, в группе низкого риска это было 9 случаев на 1 млн назначений (или 1 случай на 111 111 назначений), в группе умеренного риска – 45 случаев/1 млн (или 1 случай на 21 277 назначений), в группе высокого сердечно-сосудистого риска – 245 случаев/1 млн (или 1 случай на 4082 назначения).

Впрочем, выводы данного исследования не свободны от контраргументов. Поскольку исследование имело

Таблица 4. Риск сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смерти у пациентов, принимавших азитромицин и амоксициллин [55]

Table 4. Risk of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in patients, who used azithromycin and amoxicillin [55]

Дни с начала терапии	Азитромицин (n=1 736 705)	Амоксициллин (n=6 087 705)	ОР (95% ДИ)
Сердечно-сосудистая смертность*			
0–5-й	35,91	15,68	1,82 (1,23–2,67)
6–10-й	18,34	11,41	1,28 (0,80–2,04)
Внезапная сердечная смерть*			
0–5-й	12,17	6,44	1,59 (0,90–2,81)
6–10-й	9,47	6,04	1,32 (0,69–2,52)

Примечание. *Из расчета на 1 млн выписанных рецептов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ретроспективный когортный дизайн, это не позволяло надежно определить причинно-следственную связь смертельных исходов с применением того или иного антибиотика. Отсутствовали и адекватные сведения о показаниях к назначению антибактериальной терапии. Группа больных, получавших азитромицин по ряду показателей, не была эквивалентна группе больных, получавших амоксициллин. В цитируемом исследовании класс макролидов был представлен только азитромицином, между тем хорошо известно, что другие макролиды (например, эритромицин, кларитромицин) характеризуются более демонстративной кардиотоксичностью [46, 47].

В связи с обеспокоенностью по поводу удлинения интервала QT и сообщениями об увеличении риска сердечно-сосудистой смертности среди больных, принимающих азитромицин, FDA в период с 2011 по 2013 г. внесло ряд изменений в инструкцию по применению препарата², рекомендуя не назначать азитромицин пациентам с известными факторами риска желудочковых аритмий [48].

Казалось бы, результаты исследования W.A. Ray и соавт. [45] следовало рассматривать в контексте с рядом других исследований, но, к сожалению, выводы последних оказались диаметрально противоположными. Так, если в некоторых из них также сообщалось, что при приеме азитромицина наблюдается увеличение числа летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, включая фатальные нарушения сердечного ритма или инфаркт миокарда [49–51], то в других подобная причинно-следственная связь не подтверждалась [52–54].

В стремлении преодолеть подобные разногласия FDA в 2014 г. обратилось к компании-производителю азитромицина с просьбой провести дополнительное эпидемиологическое исследование для установления реальной или мнимой связи применения азитромицина со смертностью, основной целью которого была бы оценка относительного и абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смерти в течение первых 5 дней и последующих 6–10 дней после назначения азитромицина пациентам в возрасте от 30 до 74 лет.

В связи с указанным обращением было инициировано беспрецедентное по своим масштабам ретроспективное когортное исследование, в которое вошли 7 824 681 пациент в возрасте от 30 до 74 лет, принимавших азитромицин (1 736 976) или амоксициллин (6 087 705), проживавших в Северной и Южной Калифорнии, США. Исследование предполагало полный учет обращений и лекарственных назначений за период с 1 января 1998 г. по 31 декабря 2014 г. Критериями не включения являлись отсутствие врачебного рецепта на антибиотик, назначение более одного вида исследуемых антибиотиков в течение 10 дней, госпитализация или проживание в доме престарелых, а также наличие серьезного заболевания. Риск сердечно-сосудистой смертности, связываемый с приемом азитромицина или амоксициллина, рассчитывался после учета сопутствующих факторов с использованием шкалы предрасположенности. Полученные фактические данные были проанализированы с 1 декабря 2016 г. по 30 марта 2020 г. [55].

Полученные результаты свидетельствовали, что по сравнению с пациентами, принимавшими амоксициллин, пациенты, получавшие азитромицин, демонстрировали значительно более высокий риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,82; 95% ДИ 1,23–2,67), но не внезапной сердечной смерти (ОР 1,59; 95% ДИ 0,90–2,81) в течение ближайших 5 дней с даты приема первой дозы антибиотика. Однако в последующие 6–10 дней различия между сравниваемыми группами больных были статистически незначимыми (табл. 4).

Продемонстрированная в исследовании связь приема азитромицина с сердечно-сосудистой смертностью оказалась аналогична той, что была ранее представлена в исследовании американской популяции W.A. Ray и соавт. [45], но отличается от результатов, полученных, например, при обследовании представительной выборки населения Дании H. Svanstrom и соавт. [52]. При изучении результатов этих исследований важно отметить ключевые различия между исследуемыми группами пациентов. Так, частота сердечно-сосудистых смертей в исследовании J.G. Zaroff и соавт. [55] составила 35,9 смертей на 1 млн назначений азитромицина, что оказалось ниже, чем у W.A. Ray и соавт. [45] (85,2 / 1 млн), но

² В инструкции по применению азитромицина были обновлены разделы «Предупреждения» и «Меры предосторожности», в которые добавлена информация о риске удлинения интервала QT и «пируэтной» желудочковой тахикардии. (URL: <https://www.fda.gov>)

выше, чем у Н. Svanstrom и соавт. [52] (15,4 /млн). Эти различия отчасти могут быть объяснены исходным несоответствием популяционных характеристик участников того или иного исследования, но также и отличиями в выявлении и классификации случаев смерти от сердечно-сосудистых причин.

Публикация результатов исследования J.G. Zaroff и соавт. [55] (июнь 2020 г.), состоявшаяся на пике первой волны пандемии COVID-19, когда все внимание мирового врачебного сообщества было сосредоточено на поиске эффективных методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции, прошла относительно незаметно. Примечательно, что практически в это же время была опубликована статья F. Gautret и соавт. [56], в которой авторы свидетельствовали, что применение гидроксихлорохина сопровождается значимым снижением вирусной нагрузки/эрадикацией SARS-CoV2 и этот противовирусный эффект существенно усиливается при одновременном назначении азитромицина. И несмотря на то, что данное нерандомизированное исследование было выполнено на ограниченном числе пациентов (14 больных принимали гидроксихлорохин, 6 – гидроксихлорохин и азитромицин), а также затем последовавшую негативную реакцию на саму статью³ президента Международного общества по антимикробной химиотерапии (International Society of Antimicrobial Chemotherapy, ISAC) Andreas Voss⁴, поддержанного главными редакторами журналов «International Journal of Antimicrobial Agents» (IJAA) и «Journal of Global Antimicrobial Resistance» (JGAR), азитромицин был возведен в ранг «кандидатных» противокоронавирусных препаратов, что открыло дорогу его широкому и бесконтрольному назначению⁵.

Впрочем, одновременно с экстраординарным ростом популярности азитромицина в лечении больных с COVID-19 [57, 58] росла и обеспокоенность его необоснованно «агрессивным» применением, среди возможных негативных последствий которого упоминалось и ожидаемое увеличение НЛР, в том числе и кардиотоксических эффектов [59]. Особое внимание при этом привлекалось к тому факту, что азитромицин поначалу нередко назначался в комбинации с гидроксихлорохином, также «уличенным» в кардиотоксичности [60].

И первые исследования, направленные на изучение риска развития кардиотоксичности азитромицина у больных с COVID-19, подтверждали обоснованность этого беспокойства. Поначалу речь шла об исследованиях с ограниченной мощностью выборки, в ходе которых удалось подтвердить уже хорошо известный факт о влиянии азитромицина на процесс реполяризации миокарда, при этом в наибольшей степени удлинение

интервала QTc (до 23 мс), у отдельных больных превышавшее 500 мс, наблюдалось при комбинированном назначении гидроксихлорохина и азитромицина [61, 62]. В последующем стали доступны и исследования по оценке сердечно-сосудистой смертности в группах больных с COVID-19, получавших гидроксихлорохин, азитромицин или комбинацию препаратов. Так, в исследовании E.S. Rosenberg и соавт. [63] у госпитализированных больных, получавших комбинированную терапию гидроксихлорохином и азитромицином, вероятность остановки сердца была выше (ОР – 2,13) по сравнению с больными, принимавшими только гидроксихлорохин (ОР – 1,91) или азитромицин (ОР – 0,64). Эта же тенденция прослеживалась и при анализе кумулятивной госпитальной летальности, достигавшей в указанных подгруппах 25,7%, 19,9% и 10,0% соответственно (у больных, не получавших ни один из указанных препаратов, этот показатель составил 12,7%). Сходные выводы были сделаны позднее и авторами мета-анализа преимущественно обсервационных (нерандомизированных исследований) [64].

Однако в ряде других исследований связь между увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и комбинированным назначением гидроксихлорохина и азитромицина продемонстрировать не удалось. Так, в рандомизированном исследовании ATOMIC2, включавшим амбулаторных больных с COVID-19, назначение азитромицина в дозе 500 мг/сут на протяжении двух недель не сопровождалось ростом числа госпитализаций и летальных исходов [65]. В рандомизированных исследованиях COALITION I и COALITION II, в рамках которых госпитализированные больные с COVID-19 наряду со стандартной терапией получали гидроксихлорохин или его комбинацию с азитромицином, также не удалось подтвердить ни удлинения интервала QTc, ни увеличения числа сердечно-сосудистых событий, включая фатальные [66].

Вероятно, наиболее сбалансированную позицию в достижении минимального риска сердечно-сосудистых НЛР при назначении лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, в начальном периоде пандемии COVID-19 сформулировали президенты American Heart Association (R.A. Harrington), American College of Cardiology (A. Poppas) и Heart Rhythm Society (A.M. Rosso), обозначив соответствующие «ограничительные» рамки, в равной степени относящиеся и к азитромицину [67]: а) отказаться от приема лекарственных средств пациентам с исходным удлинением интервала QT (≥ 500 мс); б) контролировать сердечный ритм и интервал QT и отменять

³ В 2024 г. по решению редакционного совета журнала IJAA данная статья было отозвана («retracted»).

⁴ В обращении президента ISAC, в частности, говорилось: «Хотя ISAC признает важность оказания помощи научному сообществу путем быстрой публикации новых данных, это не может быть сделано за счет снижения уровня научной проверки и внедрения передовых методов. Оба главных редактора наших журналов (IJAA и JGAR) полностью согласны с этим». (URL: <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement>)

⁵ В качестве кандидатного противокоронавирусного препарата азитромицин упоминался на страницах временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» вплоть до выхода в свет 10-й версии этого документа 8 февраля 2021 г. (URL: <https://www.minzdrav.ru>)

препараты, если интервал QTc превышает 500 мс; в) коррекция гипокалиемии до уровня >4 мэкв/л и гипомагниемии до уровня >2 мг/дл; г) избегать применение ингибиторов протонной помпы (за исключением пациентов с язвенной болезнью в анамнезе или синдромом Золлингера–Эллисона), поскольку они снижают всасывание калия и магния. При отмене ингибиторов протонной помпы следует применять антацидные препараты (например, сукральфат); д) по возможности избегать приема других препаратов, удлиняющих интервал QT. Подобный подход представляется рациональным, поскольку способен удерживать препарат в «обойме» потенциально эффективных, избежав при этом развития серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе и жизнеугрожающих.

Заключение

Знакомство с представленной в настоящей статье информацией, нередко противоречивой, невольно рождает вопрос: «Как должен поступать практикующий врач?» Ответ на этот вопрос есть и, полагаю, он хорошо знаком заинтересованному читателю. Следует быть бережливым с нашими антибиотиками и не назначать их в ситуациях, которые этого не требуют. Но, с другой стороны, мы не должны быть настолько парализованы страхом, чтобы не использовать хороший антибиотик, когда это обосновано и целесообразно. И, взвешивая риски и преимущества каждого из возможных для больного направлений терапии, следует остановить свой выбор на лучшем из них.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycolylcyclines (tigecycline). *Med Clin North Am* 2011;95:761-91.
- Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001954.
- Pletz MW, Blasi F, Chalmers JD et al. International perspective on the new 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America community-acquired pneumonia guideline: a critical appraisal by a global expert panel. *Chest* 2020;158:1912-18.
- Seo C, Corrado M, Lim R, Thornton CS. Guideline-concordant therapy for community-acquired pneumonia in the hospitalized population: systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2024;11(7):ofae336. DOI: 10.1093/ofid/ofae336
- Tahmasebi H, Babaeizad A, Mohammadlou M et al. Reemergence of *Mycoplasma pneumoniae* disease: pathogenesis and new approaches. *Microb Pathog* 2024;196:106944.
- Синопальников А.И. Иммуномодулирующие эффекты макролидов: направления возможного клинического применения в пульмонологии. *Терапевтический архив*. 2011;83(8):10-20. Sinopalnikov A.I. Immunomodulatory effects of macrolides: directions of possible clinical application in pulmonology. *Therapeutic Archive*. 2011;83(8):10-20 (in Russian).
- Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2021;71:102095.
- Williams JD. Evaluation of the safety of macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(Suppl. 1):S77-81.
- Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The first broad-spectrum therapeutic. *Europ J Med Chemistry* 2020;207:112739.
- Web Page. ClinCalc.com/DrugStats/Drugs/Azithromycin, July 2020.
- World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List, World Health Organization, Geneva, 2019 hdl:10665/325771.
- Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481-9.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
- Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419-425.
- Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK et al. Single center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2396-404.
- Chalasan N, Bonkovsky HL, Fontana R et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.
- Zhou Q, Yan XF, Zhang ZM et al. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: drug metabolism and its related interactions. *Wld J Gastroenterol* 2007;13:5618-28.
- Periti P, Mazzei T, Mini E et al. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf* 1993;9:346-64.
- Белусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? Русский медицинский журнал. 2011;19:3-7. Belousov Yu.B. Medicinal liver lesions associated with macrolides. Is the connection obvious? *Russian Medical Journal*. 2011;19:3-7 (in Russian).
- Longo G, Valenti C., Gandini G et al. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Amer J Med* 1997;102:217-8.
- Macaigne G, Mokbel M, Mart O et al. Acute pseudo angiocholic hepatitis probably induced by azithromycin. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;4:969-70.
- Suriawinata A, Min AD. A 33-year-old woman with jaundice after azithromycin use. *Semin Liver Dis* 2002;22:207-10.
- Lockwood AM, Cole S, Rabinovich M. Azithromycin-induced liver injury. *Amer J Hlth Syst Pharm* 2010;67:810-4.
- Principi N, Esposito S. Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Saf* 1999;20:25-41.
- Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury network (DILIN). *Hepatology* 2004;40:773.
- Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroent Hepat* 2015;13:369-76.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*. 2012;3:23-30. Sinopalnikov A.I., Andreeva I.V., Stetsiuk O.U. Safety of macrolide antibiotics: a critical analysis. *Clinical medicine*. 2012;3:23-30 (in Russian).
- Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J* 2016;149(3):139-52.
- Teng C, Walter EA, Gaspar DKS et al. Torsades de pointes and QT prolongation associations with antibiotics: a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2019;16:1018-22.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.

31. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
32. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
33. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J Pharm Pract* 2014;27:496-500.
33. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. URL: www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm
35. Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchoff JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1433-5.
36. Arellano-Rodrigo E, García A, Mont L, Roqué M. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome. *Med Clin (Barc)* 2001;117:118-9.
37. Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *NZ Med J* 2003;116(1185):U666.
38. Samarendra P, Kumari S, Evans SJ et al. QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1572-4.
39. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1221-2.
40. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed* 2006;77:30-2.
41. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;18:243-6.
42. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1579-82.
43. Del Rosario ME, Weachter R, Flaker GC. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mo Med* 2010;107:53-8.
44. Santos N, Oliveira M, Galrinho A, et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 139–142.
45. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–1890.
46. Ohtani H, Taninaka C, E Hanada E et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2630-7.
47. Wong AYS, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population-based study. *BMJ* 2016; 352: h6926.
48. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2013;368:1665-8.
49. Rao GA, Mann JR, Shoabi A et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12:121-27.
50. Chou HW, Wang JL, Chang CH et al. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β -lactam/ β -lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015;60:566-77.
51. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014;311:2199-08.
52. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368:1704-12.
53. Trifirò G, de Ridder M, Sultana J et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ* 2017;189:E560-E568.
54. Polgreen LA, Riedle BN, Cavanaugh JE et al. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *J Am Heart Assoc* 2018;7(9):2-9.
55. Zaroff JG, Cheatham TC, Palmetto N et al. Association of azithromycin use with cardiovascular mortality. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e208199.
56. Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
57. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский совет*. 2021;16:118-28.
- Карнаух К.И., Лазарева Н.Б. Analysis of consumption of antibacterial agents against the background of the COVID-19 pandemic: hospital level. *Medical Council*. 2021;16:118-28 (in Russian).
58. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-5.
- Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in Russia in 2017-2021: main trends. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220-5 (in Russian).
59. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):220-5.
- Sinopalnikov A.I. The COVID-19 pandemic is a "pandemic" of antibacterial therapy. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(1):220-5 (in Russian).
60. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:215-21.
61. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(9):1036-41.
62. Özdemir IH, Özlek B, Özen MB et al. Hydroxychloroquine/azithromycin treatment, QT interval and ventricular arrhythmias in hospitalised patients with COVID-19. *Int J Clin Pract* 2021;75:e13896.
63. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin within-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493-502.
64. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microb Infect* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
65. Hinks TSC, Cureton L, Knight R et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1130-40.
66. Furtado RHM, Barros e Silva PGM, Fonseca HAR et al. Cardiovascular safety of azithromycin in patients hospitalized with COVID-19: a pre-specified pooled analysis of the COALITION I and COALITION II randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2024;214:18-24.
67. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug Interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *J Amer Coll Cardiol* 2020;75:2623-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Заслуженный врач Российской Федерации. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

Поступила в редакцию: 15.01.2025

Поступила после рецензирования: 22.01.2025

Принята к публикации: 23.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Alexander I. Sinopalnikov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Honored Doctor of the Russian Federation. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

Received: 15.01.2025

Revised: 22.01.2025

Accepted: 23.01.2025



Клинический случай лечения гиперхолестеринемии на фоне нарушенной гликемии натощак

О.А. Штегман ✉

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
✉ cvb2@list.ru

Аннотация

Дислипидемия и сахарный диабет относятся к ведущим факторам риска атеросклероза. В качестве препаратов 1-й линии в коррекции дислипидемии выступают статины. При этом большинство статинов способны повышать риск развития и ухудшать течение сахарного диабета 2-го типа. Питавастатин – единственный статин, способный повышать уровень адипонектина и тем самым благотворно сказываться на обмене глюкозы. Автор приводит пример использования питавастатина у больного с инсулинорезистентностью и высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: дислипидемия, статин-индуцированный диабет, адипонектин, питавастатин, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Штегман О.А. Клинический случай лечения гиперхолестеринемии на фоне нарушенной гликемии натощак. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 14–16. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00544

Clinical case of treating hypercholesterolemia associated with impaired fasting glycemia

Oleg A. Shtegman ✉

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
✉ cvb2@list.ru

Abstract

Dyslipidemia and diabetes mellitus are among the leading risk factors for atherosclerosis. Statins act as first-line drugs in the correction of dyslipidemia. However, most statins can increase the risk of developing and worsen the course of type 2 diabetes. Pitavastatin is the only statin that can increase the level of adiponectin and thus have a beneficial effect on glucose metabolism. The author gives an example of the use of pitavastatin in a patient with insulin resistance and a high risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Keywords: dyslipidemia, statin-induced diabetes, adiponectin, pitavastatin, insulin resistance.

For citation: Shtegman O.A. Clinical case of treating hypercholesterolemia associated with impaired fasting glycemia. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 14–16 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00544

Во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]. При этом известно, что большинство статинов оказывают неблагоприятное влияние на обмен глюкозы. Так, в крупном метаанализе, включившем 67 рандомизированных контролируемых исследований со статинами [2], показано, что применение статинов вызывает ухудшение гликемического контроля в виде роста гликированного гемоглобина. Использование статинов ассоциируется со снижением чувствительности тканей к инсулину на 24% и уменьшением синтеза инсулина в поджелудочной железе на 12% [3]. В крупном обзоре, посвященном этой проблеме, U. Galicia-García и соавт. [4] указывают на повышение риска развития СД 2 на 10–46%. Авторами отмечено, что риск коррелирует с возрастом, наличием метаболического синдрома, длительностью применения статина и дозы, кроме того, риск напрямую определяется тем, какой именно статин принимает пациент.

В свою очередь, СД 2 относится к состояниям, увеличивающим риск возникновения нежелательных явлений, связанных с применением статинов, таких как мышечные симптомы [5]. То есть развитие СД 2 на фоне приме-

нения статинов может привести к отказу от приема статинов в дальнейшем. У пациентов с уже подтвержденным диабетом на фоне применения статинов чаще возрастает потребность в коррекции сахароснижающей терапии, такие больные чаще нуждаются в переводе на инсулин [6], а это, в свою очередь, может повышать концентрацию статина в крови и вероятность нежелательных эффектов. Известно, что СД 2 и недостаточный контроль гликемии существенно повышают вероятность поражения почек и нарушения их функции [7], что также способствует снижению элиминации препарата из крови и нарастанию частоты нежелательных эффектов.

В российских рекомендациях по нарушению липидного обмена [8] указано в отношении всех статинов, используемых в настоящее время, наличие способности провоцировать развитие сахарного диабета, и обозначена необходимость контроля уровня глюкозы и гликированного гемоглобина на фоне лечения данными препаратами. При этом отсутствуют указания на предпочтение выбора какого-либо статина в случае повышенного риска развития сахарного диабета.

F. Barkas и соавт. [9] предлагают в качестве стратегии по снижению диабетогенного эффекта статинов избе-

гать назначения высоких доз, чаще используя комбинации с эзетемибом.

Возлагались надежды, что правастатин может не ухудшать обмен глюкозы и даже повышать чувствительность тканей к инсулину [10], но в последние годы он почти не используется из-за низкой гиполипидемической эффективности [11].

На сегодня препаратом выбора у пациентов с повышенным риском развития или диагностированным СД 2 является питавастатин (Ливазо, Recordati Irland Ltd, Ирландия). Получены убедительные данные, что питавастатин существенно меньше влияет на риск развития СД 2 в сравнении с другими статинами [12, 13]. Питавастатин способен повышать уровень адипонектина, снижать оксидативный стресс, что положительно сказывается на обмене глюкозы [14]. Интересно, что уровень адипонектина в крови демонстрирует отрицательную ассоциацию не только с риском развития СД 2, но и с риском появления злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

V. Vargios и соавт. [16] на основании оценки результатов исследований питавастатина указывают на необходимость отдавать предпочтение этому препарату при лечении больных с повышенным риском развития или существующим СД 2. На необходимость такого избирательного подхода в лечении гиперхолестеринемии у больных с СД 2 указывают и другие авторы [17].

Несмотря на то что питавастатин не относится к статинам для интенсивной терапии, в ряде клинических исследований он показал свою эффективность и безопасность у пациентов после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации. А недавно было представлено исследование, где препарат продемонстрировал возможность положительно влиять на общую смертность и нефатальный инфаркт даже в очень непростой группе больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [18], что говорит о высоком положительном потенциале не только гиполипидемического, но и плейотропных эффектов препарата.

В связи с этим наше клиническое наблюдение может представлять интерес.

Пациент В. 46 лет, обратился на амбулаторный прием к кардиологу после плановой диспансеризации, когда впервые был выявлен повышенный уровень холестерина.

Из анамнеза заболевания известно, что с 40 лет появились неприятные ощущения в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой. Обратился к кардиологу по месту жительства. При осмотре выявлено повышение артериального давления (АД): 140–145/85–90 мм рт. ст. Назначен периндоприл 2,5 мг и бисопролол 2,5 мг. Тогда же была проведена коронароангиография, на которой признаков стенозирования коронарных артерий выявлено не было. Пациент старался быть физически активным, соблюдал диету с ограничением соли, животных жиров и сладкого. Лекарства принимал регулярно. АД нормализовалось – 130/80.

На момент текущего обращения уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) составил 4,26 ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,26 ммоль/л, уровень общего холестерина (ХС) – 6,02 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) – 1,12 ммоль/л. При этом дважды за последние 6 мес наблюдалось увеличение тощаковой глюкозы венозной крови до 6,1 и 6,2 ммоль/л. Изменений в общем анализе крови, в анализе мочи не выявлено, уровень креатинина и калия был в пределах нормы. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) составил 73 ЕД/л (норма: менее 40 ЕД/л) при нормальном уровне аспарагинаминотрансферазы.

Из анамнеза жизни известно, что мать пациента страдала СД 2. В 2018 г. перенес гемиструментотомию по поводу узлового зоба. В настоящее время уровень тиреотропного гормона находится в пределах нормы без заместительной терапии. Аллергический анамнез не отягощен. Не курит.

При объективном осмотре: рост – 184 см, масса тела – 91 кг, индекс массы тела – 26,88 кг/м². Отеков нижних конечностей нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца находились в пределах нормы. Тоны – ясные ритмичные, шумов нет. АД на правой руке составило 122/78 мм рт. ст., число сокращений сердца – 60 в минуту. Размеры печени по Курлову в норме, край печени не определялся.

На основании проведенного обследования выставлен диагноз: гипертоническая болезнь 1 ст., контролируемая; гиперхолестеринемия; избыточная масса тела; нарушенная гликемия натощак; риск 2 ст.; целевое АД менее 130/80 мм рт. ст.

Сопутствующий диагноз: состояние после гемиструментотомии от 2018 г. по поводу узлового эутиреоидного зоба, эутиреоз.

При дообследовании уровень гликированного гемоглобина оказался 5,1%. При выполнении теста толерантности к глюкозе уровень глюкозы натощак составил 6,7 ммоль/л, глюкоза через 2 ч после теста – 7,0 ммоль/л. Инсулин – 13,5 мкЕД/мл (норма 2,7–10,4 мкЕД/мл). Мочевая кислота – 383 мкмоль/л. Перепроверены показатели липидного спектра. Гиперхолестеринемия подтверждена.

Пациенту было рекомендовано:

- продолжить соблюдение диеты с ограничением соли, животных жиров и сладкого;
- продолжить регулярную монотонную физическую активность;
- продолжить применение периндоприла и бисопролола в прежних дозах;
- питавастатин (Ливазо) 2 мг в любое время суток, независимо от приема пищи;
- повторить исследование ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АЛТ, гликированного гемоглобина через 3 мес.

При повторном визите через 3 мес уровень АД сохранялся в норме, масса тела не изменилась. Переносимость терапии была хорошей. Гликированный гемоглобин составил 5%, уровень АЛТ – 49 ЕД/л, уровень глю-

козы в венозной крови натощак – 6,1 ммоль/л. Наблюдалась выраженная положительная динамика в липидном спектре. ХС составил 4,25 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,48 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,27 ммоль/л, ТГ – 1,11 ммоль/л.

Таким образом, в данном клиническом примере применение 2 мг питавастина снизило ХС ЛПНП на

1,78 ммоль/л (42%), что не сопровождалось нарастанием уровня АЛТ и усугублением нарушения обмена глюкозы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Khan MAB, Hashim MJ, King JK et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2020;10(1):107-11. DOI: 10.2991/jegh.k.191028.001
- Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabañas A et al. Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2023;947:175672. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175672
- Laakso M, Kuusisto J, Stančáková A et al. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *J Lipid Res* 2017;58(3):481-93. DOI: 10.1194/jlr.O072629
- Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4725. DOI: 10.3390/ijms21134725
- Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *CardioСоматика*. 2019;10(1):51-61. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.190264
Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Cardiosomatics*. 2019;10(1):51-61. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.190264 (in Russian).
- Mansi IA, Chansard M, Lingvay I et al. Association of Statin Therapy Initiation With Diabetes Progression: A Retrospective Matched-Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2021;181(12):1562-74. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.5714
- Akhtar M, Taha NM, Nauman A et al. Diabetic Kidney Disease: Past and Present. *Adv Anat Pathol* 2020;27(2):87-97. DOI: 10.1097/PAP.000000000000257
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471 (in Russian).
- Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E et al. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J Clin Lipidol* 2016;10(2):306-13. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.015
- Lee WJ, Lee WL, Tang YJ et al. Early Improvements in insulin sensitivity and inflammatory markers are induced by pravastatin in nondiabetic subjects with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2008;390(1-2):49-55. DOI: 10.1016/j.cca.2007.12.013
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7
- Seo WW, Seo SI, Kim Y et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):82. DOI: 10.1186/s12933-022-01524-6
- Ramadan A, Elnour AA. Mini-Review on the Efficacy and Safety of Pitavastatin: "The Novel Seventh Statin Gaining Momentum". *J Pharm Bioallied Sci* 2022;14(2):72-80. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_455_21
- Filipatos TD, Elisaf MS. Pitavastatin and carbohydrate metabolism: what is the evidence? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(7):955-60. DOI: 10.1586/17512433.2016.1165607
- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients* 2021;13(4):1180. DOI: 10.3390/nu13041180
- Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol* 2016;12(4):449-66. DOI: 10.2217/fca-2016-0018
- Sadeq A, Elnour AA, Farah FH et al. A Systematic Review of Randomized Clinical Trials on the Efficacy and Safety of Pitavastatin. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2023;18(2):120-47. DOI: 10.2174/2772432817666220531115314
- Hamada C, Okuda M, Tomino Y. Pitavastatin Compared with Differential Intervention Trial by Standard Therapy on Cardiovascular Events in Patients with Dyslipidemia on Chronic Hemodialysis (DIALYSIS): A Randomized Controlled Trial. *Blood Purif* 2023;52(5):483-92. DOI: 10.1159/000528763

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Штегман Олег Анатольевич – д-р мед. наук, зав. каф. мобилизационной подготовки курсов здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: cvb2@list.ru; ORCID: 0000-0001-5913-7333

Поступила в редакцию: 16.01.2025

Поступила после рецензирования: 27.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Shtegman – Dr. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: cvb2@list.ru; ORCID: 0000-0001-5913-7333

Received: 16.01.2025

Revised: 27.01.2025

Accepted: 30.01.2025

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
 ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Ливазо - оригинальный питаваcтaтин¹, который способствует:

-  снижению уровня ХС ЛНП на 40-50%^{2*}, оказывая положительное влияние на весь липидный профиль, включая уровень ТГ и ХС ЛВП^{3*}
-  снижению относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19%⁴
-  минимальному риску лекарственных взаимодействий⁵
-  низкому риску возникновения НЯ** и СД 2 типа^{3,5-9}

*Метаанализ 75 исследований: влияние эквивалентных доз статинов на уровень ЛНП; **НЯ - нежелательные явления; # 4 мг Ливазо vs 1 мг Ливазо

1. Данные регистрационного досье препарата Ливазо; 2. Masana L. Atherosclerosis Supplements. 2010;11(3):15-22; 3. Tokgözoğlu L, Zamorano JL. Drugs Context. 2020;9:2020-4-4. Taguchi I, et al. Circulation. 2018;137:1997-2009; 5. Catapano AL, et al. Clin. Lipidol. 2012;7(3 Suppl. 1):3-9; 6. Choi JY, et al. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-928. 7. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl. 1):11-16; 8. Kawai Y, et al. Drug Des Devel Ther. 2011;5:283-5297. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 10. IQVIA data: Sept'24 Retail Channel. Средняя розничная стоимость лекарственного препарата Ливазо. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка рассчитана на 1 месяц приема).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Состав на одну таблетку:	1 мг	2 мг	4 мг
Действующее вещество:			
Питаваcтaтин кальция (эквивалентно питаваcтaтину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипролоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипромеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Пленочная оболочка:			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия ¹	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:			
Гипромеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Показания к применению: препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питаваcтaтину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питаваcтaтин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питаваcтaтина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.
Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция.
Зарегистрировано: МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.
 Более подробные сведения о препарате, показаниях к применению, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ

Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

RX-LVZ-64-05.11.2024



Клинический случай множественного эхинококкоза с вовлечением в процесс правых отделов сердца

Н.В. Аксютина^{1,2}, Т.Ю. Большакова¹, К.Т. Ибрагимова², Е.Н. Кононов², Т.М. Парфенова¹, Д.А. Надеждина¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона» Минздрава России, Красноярск, Россия

✉ aks-n-v@yandex.ru

Аннотация

Эхинококкоз – хроническое паразитарное заболевание, причиной развития которого является *Echinococcus granulosus*. Эхинококкоз сердца – довольно редкая локализация (0,01–3% от всех случаев эхинококкоза). Сложность в диагностике эхинококкоза сердца заключается в том, что клиническая картина является стертой и неспецифичной, поэтому от первых симптомов до клинической верификации, как правило, проходит не один год. Хирургический метод является единственным эффективным методом лечения внутрисердечного эхинококкоза. Цель нашей работы: представить клинический случай эхинококкоза с редкой локализацией. Приведен клинический случай сочетанного эхинококкоза печени, легких, головного мозга с вовлечением в процесс сердца (правого желудочка и правого предсердия) у пациентки 55 лет, имеющей в анамнезе внелегочную форму туберкулеза, деструкцию тела грудины, резекцию грудины и хондральной части ребер, послеоперационный рецидивирующий свищ. Тяжесть состояния больной была обусловлена декомпенсированным легочным сердцем сочетанного генеза (бронхолегочная, торакодиафрагмальная и васкулярная формы), а также непосредственным поражением эхинококком правых отделов сердца.

Ключевые слова: диссеминированный эхинококкоз, эхинококкоз правых отделов сердца, лечение эхинококкоза.

Для цитирования: Аксютина Н.В., Большакова Т.Ю., Ибрагимова К.Т., Кононов Е.Н., Парфенова Т.М., Надеждина Д.А. Клинический случай множественного эхинококкоза с вовлечением в процесс правых отделов сердца. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 18–23. DOI: 10.47407/kr2025.6.01.00p450

Clinical case of multiple echinococcosis involving the right heart

Natalya V. Aksyutina^{1,2}, Tatyana Yu. Bolshakova¹, Klara T. Ibragimova², Evgeny N. Kononov², Tatyana M. Parfenova¹, Daria A. Nadezhdina¹

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

✉ aks-n-v@yandex.ru

Abstract

Echinococcosis is a chronic parasitic disease caused by *Echinococcus granulosus*. Echinococcosis of the heart is a rather rare localization (0,01–3% of all cases of echinococcosis). The difficulty in diagnosing echinococcosis of the heart is that the clinical picture is erased and nonspecific, therefore, as a rule, more than one year passes from the first symptoms to clinical verification. The surgical method is the only effective method for treating intracardiac echinococcosis. The purpose of our work: to present a clinical case of echinococcosis with a rare localization. A clinical case of combined echinococcosis of the liver, lungs, brain with involvement of the heart (right ventricle and right atrium) in a 55-year-old patient with a history of extrapulmonary tuberculosis, destruction of the body of the sternum, resection of the sternum and chondral part of the ribs, post-operative recurrent fistula is presented. The severity of the patient's condition was due to decompensated pulmonary heart of combined genesis (bronchopulmonary and thoracodiaphragmatic forms), as well as direct damage to the right heart by echinococcus.

Key words: disseminated echinococcosis, echinococcosis of the right heart, treatment of echinococcosis.

For citation: Aksyutina N.V., Bolshakova T.Yu., Ibragimova K.T., Kononov E.N., Parfenova T.M., Nadezhdina D.A. Clinical case of multiple echinococcosis involving the right heart. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 18–23 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.01.00p450

Эхинококкоз – хроническое паразитарное заболевание, причиной развития которого является *Echinococcus granulosus*, относящийся к ленточным червям. Промежуточным хозяином является человек, пораженный яйцами гельминта, попавшими в желудочно-кишечный тракт. Через слизистую оболочку кишечника личинки (онкосферы), попадая в систему портального кровообращения, проникают в печень, трансформируются в эхинококковые кисты. Часть же личинок, проходя через печеночный барьер, попадают в правые отделы сердца через нижнюю полую вену, затем через малый круг кровообращения возникает возможность проникновения он-

косфер в легкие, где они также формируют кисты. Однако в ряде случаев, не задерживаясь в легких, личинки проникают в левые отделы сердца, затем через большой круг кровообращения они поражают различные органы, в том числе и сердце через коронарный кровоток [1]. Из личинки развивается материнская киста, представляющая собой пузырь, заполненный жидкостью. В случае разрыва материнской кисты могут образоваться вторичные эхинококковые кисты как в просвете материнской, так и за ее пределами [2, 3].

Учитывая маршрут движения личинки по кровеносному руслу человека, закономерно, что наиболее частая

локализация эхинококковых кист в печени (70–85%), реже – в легких (15–35%), очень редко – в других зонах. Эхинококкоз сердца – довольно редкая локализация (0,01–3% от всех случаев эхинококкоза) [2, 4–6]. По данным литературы, поражение левого желудочка сердца наблюдается в 2–3 раза чаще правого, а предсердий – в 5 раз реже желудочков [1, 4, 7]. Изолированное первичное поражение перикарда встречается редко [8–10]. Чаще эхинококкоз сердца и перикарда сочетается с поражением эхинококком других органов [2, 3, 8–10]. В силу особенностей строения сердечной мышцы и ее функции материнская киста, не достигнув больших размеров, погибает, что сопровождается появлением дочерних пузырей. Даже при наличии небольших эхинококковых кист стенки сердца могут истончаться с формированием аневризматических образований. Около 75% летальных исходов возникает из-за разрыва кисты, септического шока, эмболических осложнений [11–16].

Сложность в диагностике эхинококкоза сердца заключается в том, что клиническая картина достаточно стергая и неспецифичная, поэтому от первых симптомов до клинической верификации, как правило, проходит не один год. В литературе описаны случаи успешного хирургического лечения эхинококкоза сердца и перикарда благодаря внедрению в практическую медицину новых, высокоинформативных методов диагностики заболеваний сердца, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) с контрастированием, чреспищеводная и внутрисердечная эхокардиография (ЭхоКГ). Однако даже эти методы исследования не способны выявить мелкие отсевы эхинококка.

Особенность лечения пациентов с эхинококкозом сердца заключается в том, что химиотерапия препаратами-гермицидами является смертельно опасной, так как приводит к гибели паразитов с деструкцией стенок кист с последующим их разрывом [15, 17], поэтому хирургический метод является единственным эффективным методом лечения внутрисердечного эхинококкоза. Окончательно не решен вопрос о тактике лечения при сочетании внутрисердечного и эхинококкоза других органов, хотя при этом оперативное лечение с рациональной химиотерапией дает хорошие результаты [18, 19]. Однако у каждого третьего пациента после операции имеет место рецидив заболевания, а после повторных операций – у каждого второго [20]. Так, например, С.И. Жуковым и соавт. был описан рецидив успешного хирургического лечения эхинококкоза в области верхушки и передней стенки правого желудочка спустя 24 года после первичного хирургического лечения и длительной противогельминтной терапии [1]. Ю.Л. Шевченко и соавт. описали ряд случаев хирургического лечения эхинококкоза сердца в сочетании с поражением печени, легких и головного мозга у молодых пациентов без их дальнейшего наблюдения [21].

Цель нашей работы: представить и обсудить редкий случай сочетанного эхинококкоза печени, легких, го-

лового мозга с вовлечением в процесс сердца (правого желудочка и правого предсердия).

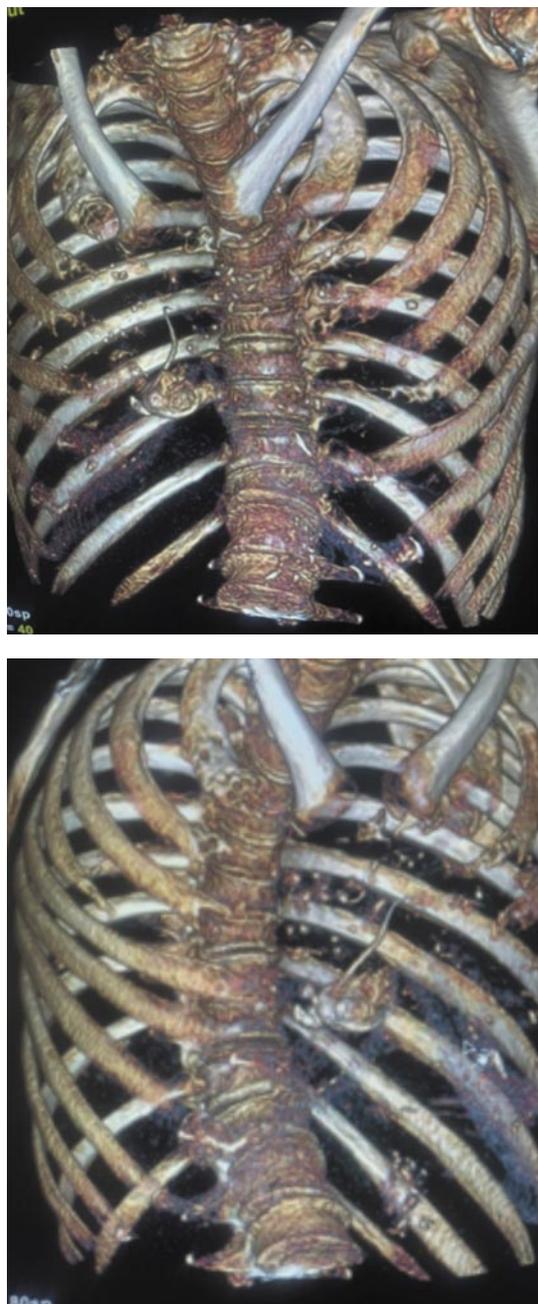
В отделении торакальной хирургии находилась на лечении пациентка К., 55 лет, инвалид II группы, по профессии геолог.

Со слов пациентки и анализе предоставленных выписных эпикризов предыдущих госпитализаций в 2008 г. у нее была диагностирована внелегочная форма туберкулеза с локализацией в рукоятке грудины и ее деструкцией, по поводу чего получала специфическую терапию до 2011 г. В 2009 г. при контрольном обследовании выявлено округлое образование правой доли печени. Была выполнена гемигепатэктомия. При гистологическом исследовании обнаружен многокамерный эхинококк. Пациентке назначен пожизненный прием албендазола. Послеоперационный период осложнился эмпиемой плевры справа, выполнялось дренирование правой плевральной полости. При контрольном рентгенологическом исследовании легких выявлены множественные очаговые образования, которые расценивались как проявления туберкулеза легких. С 2011 г. у пациентки появились эпизоды головокружения. При МРТ выявлено новообразование правого полушария мозжечка, в связи с чем выполнена трепанация черепа и удаление образования эхинококкового генеза. В это же время открылся свищ с гнойным отделяемым в области грудины. При рентгенологическом исследовании – субтотальная деструкция тела грудины и хрящевых отрезков ребер справа. Неоднократно выполнялись фистулотомии со вскрытием абсцессов и дренированием грудины, а в 2012 г. была проведена резекция грудины, хондральной части ребер справа (II, IV, V), фистулотомия. Гистологически выявлено туберкулезное воспаление. Иммуноферментный анализ с эхинококковым антигеном положительный. С этого времени ежегодно рецидивировали абсцессы в области грудины с формированием свища. Выполнялись некрэктомии, фистулэктомии. За этот период при неоднократном исследовании мокроты и смывов бронхов микобактерии туберкулеза (МКТ) не выявлялись. Серологические реакции на туберкулез, ПЦР мокроты на МКТ отрицательные. Пациентка регулярно принимала албендазол.

Очередная госпитализация в хирургическое отделение в октябре 2022 г. Поступила с жалобами на боли в области грудной клетки, одышку в покое, отеки голеней, снижение массы тела. Ухудшение состояния прогрессировало в течение последних 6 мес, а около двух месяцев до поступления вновь открылся свищ в средней трети грудины.

При поступлении в отделение состояние пациентки тяжелое. Телосложение астеническое, пониженной массы тела (индекс массы тела 15,6 кг/м²). Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Грудная клетка деформирована вследствие удаленной грудины, выраженного кифоза грудного отдела позвоночника. Положение вынужденное, с опорой на локти, с участием в дыхании мышц плечевого пояса. На передней поверхности грудной клетки послеоперационный

Рис. 1. КТ грудной клетки (отсутствие грудины).
Fig. 1. Computed tomogram of the chest (absence of sternum).



рубец 12,0×0,3 см, в средней трети – свищ 0,4 см. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Частота дыхательных движений – 24 в 1 мин. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в 1 мин. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, умеренно болезненная. Отеки нижней трети голени.

За период нахождения в стационаре в развернутом анализе крови выявлены изменения: ускорение СОЭ до 45–54 мм/ч, умеренная лейкопения (5,4–3,7×10⁹/л), тромбоцитопения (141–204×10⁹/л), гипохромная анемия с уровнем гемоглобина 88–102 г/л. Биохимические

показатели крови (билирубин и его фракции, глюкоза, креатинин, общий белок и белковые фракции, K⁺, Na⁺) в пределах нормальных значений.

Рентгенография органов грудной клетки: Мягкие ткани не изменены. Тело грудины не визуализируется. Определяется снижение пневматизации средней доли правого легкого, язычковых сегментов левого и нижних долей с обеих сторон. Корни не структурны, расширены. Уплотнена плевра по косой и горизонтальной междолевым щелям справа. В левом синусе не исключается наличие жидкости. Диафрагма расположена обычно. Контуры сердца не визуализируются.

КТ грудной клетки: в связи с вынужденным положением пациентки исследование проводилось на правом боку; грудина отсутствует (рис. 1). При КТ-фистулографии по катетеру выполнена лежащая прекардиально полость неправильной формы размерами около 4–5 см (содержит контраст и воздух). По обоим легочным полям множественные участки пневмосклероза и, вероятно, кальцинировавшиеся паразитарные кисты. Одна из них в S6 справа содержит небольшое количество воздуха. В средостении и полости перикарда также множественные гетерогенные участки кальциноза, вероятнее всего посттуберкулезной этиологии. Несмотря на невысокое качество изображения КТ грудной клетки (вынужденное положение на боку, артефакты от рук), при более детальном рассмотрении в правых отделах сердца визуализировались изменения (плюс-ткань), которые можно интерпретировать как эхинококковые кисты (рис. 2).

На электрокардиографии (ЭКГ) при поступлении (октябрь 2022 г.) синусовый ритм с ЧСС 75 уд/мин, rS с V1 по V4, (-) зубцы T с V1 по V5. При ретроспективном анализе ЭКГ от октября 2019 г. выявлена синусовая тахикардия с ЧСС 108 уд/мин, нормальный прирост зубцов R и (+) зубцы T во всех грудных отведениях. На ЭКГ от 22.06.2021 регистрировался а-в узловой ритм с ЧСС 67 уд/мин, появились (-) зубцы T в грудных отведениях (рис. 3).

По ЭхоКГ: левые отделы сердца не увеличены (левое предсердие – 3,5 см, конечно-диастолический размер – 5,1 см, конечный систолический размер – 3,6 см). Снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка (фракция выброса по Simpson 45%). Межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка 1,0 см. Движение межжелудочковой перегородки парадоксальное. Выявлены зоны гипокинезии и акинезии в верхушечной части левого желудочка, переднеперегородочной и перегородочной области. Отмечалась дилатация правого предсердия (4,5–5,1 см), правого желудочка (3,0 см). Градиент давления на трикуспидальном клапане 50 мм рт. ст. Регургитация на трикуспидальном клапане II ст. Систолическое давление в легочной артерии – 65 мм рт. ст. Нижняя полая вена – 2,6 см (расширена), коллабирует слабо. В перикарде наличие свободного эхо-пространства в области задней стенки левого желудочка (13 мм), в области верхушки (12 мм), передней стенки правого желудочка и правого предсер-

Рис. 2. КТ грудной клетки (стрелками отмечены эхинококковые кисты).

Fig. 2. Computed tomogram of the chest (echinococcal cysts are marked with insoles).

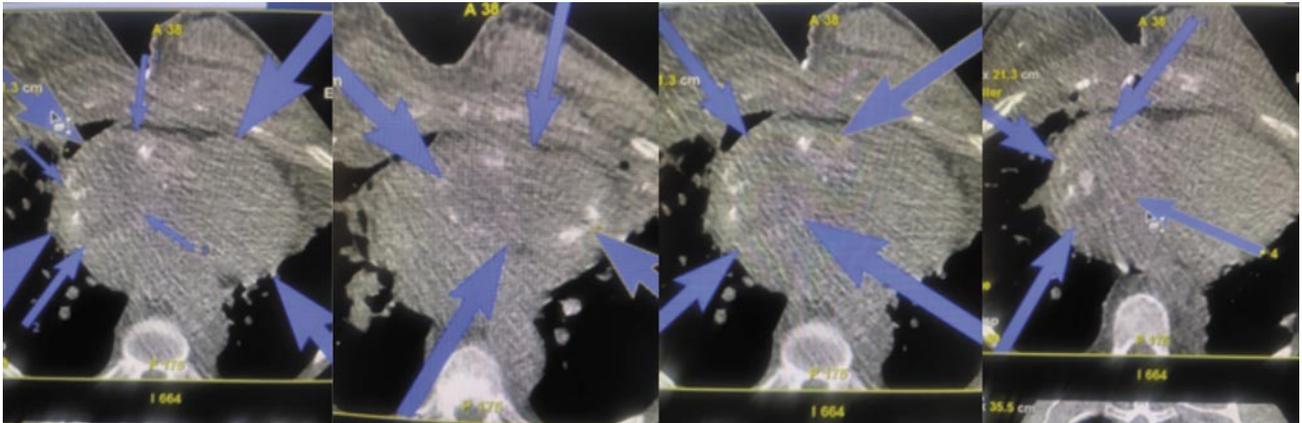
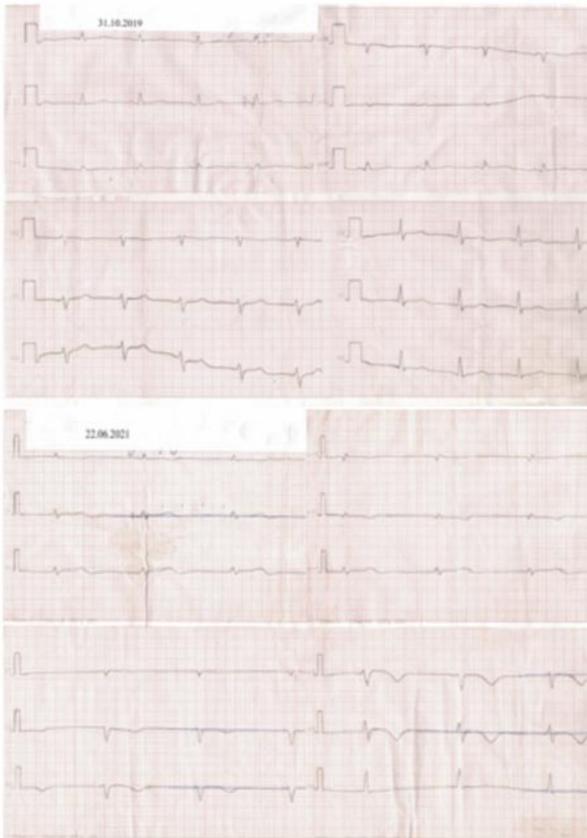
**Рис. 3.** ЭКГ пациентки в динамике.

Fig. 3. Electrocardiograms of the patient over time.



дия до 6 мм. В плевральной полости слева наличие свободного эхо-пространства до 4,5 см. Уплотнение аорты, створок аортального клапана с пристворчатой регургитацией. Митральная регургитация I ст.

Исследование функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 28% д. ж.; объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁) – 25% д. ж.; ОФВ₁/форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 0,6; ОФВ₁ после пробы с бронхолитиком – 29% д. ж. Заключение: резкое

снижение ЖЕЛ. Нарушение функции вентиляции по обструктивному типу резкое. Проба с бронхолитиком отрицательная. Прирост ОФВ₁ после пробы с бронхолитиком на 1,6%.

На 12-й день нахождения в стационаре пациентке выполнено оперативное вмешательство: вскрытие полости абсцесса размером 5×4×4 см, расположенного в переднем средостении, удалены секвестры хрящевой ткани, полость абсцесса санирована. В послеоперационном периоде рана очистилась, наблюдалась грануляция.

За время пребывания в стационаре пациентке проводилась антибактериальная терапия (Цефазолин), дезинтоксикационная терапия (Дисоль), получала растворы для энтерального и парентерального питания (Фрезубин, Альбумин), нестероидные противовоспалительные препараты (Кетопрофен). По поводу сердечной недостаточности были назначены ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (Периндоприл), β-адреноблокатор (Карведилол), антагонист минералокортикоидных рецепторов (Верошпирон), блокатор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (Дапаглифлозин), диуретики (Фуросемид, Торасемид), сердечные гликозиды (Дигоксин), препараты калия (Панангин). Продолжала прием противопаразитарной терапии (Альбендозол 600 мг/сут).

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась одышка в покое, тахикардия, отеки стоп и голеней. На 40-й день госпитализации произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались не эффективными.

При патолого-анатомическом вскрытии в области затылочной кости черепа закрытое фрезевое отверстие, твердая оболочка головного мозга сращена с краями фрезевого отверстия. При осмотре грудной клетки в проекции средней трети грудины справа виден свищевой ход, проникающий в грудную полость. Грудина и часть ребер справа резецированы. Сердце, сердечная сорочка сращены с грудной стенкой. В плевральных полостях по 150–250 мл жидкости. Полость перикарда облитерирована, листки перикарда утолщены, белесо-

ватого цвета. Сердце увеличено за счет правых отделов (12,5×12,5×8 см). В области боковой стенки правого желудочка и правого предсердия разрастание в виде цветной капусты, распространяющееся на органы переднего средостения, охватывающие ствол легочной артерии, восходящий отдел дуги аорты с их сдавливанием. Миокард дряблой консистенции, волокнистого строения, серовато-красный, с мелкими рассеянными белесоватыми рубчиками, неравномерного кровенаполнения. Толщина стенки левого желудочка 1,2–1,3 см. В толще стенки правого желудочка и правого предсердия определяется полостное образование овальной формы 7,5×6,0×7,0 см с плотной стенкой, представленной волокнистой белесоватой тканью толщиной 2,5–3,0 см. Выстилка полостного образования гладкая. В просвете полости выявлены замазкообразные гнойные массы серо-желтого цвета. Полости правого предсердия и правого желудочка резко сужены за счет выбухания образования вовнутрь. Эндокард и клапанный аппарат не изменены, коронарные артерии интактны. Легочный ствол и обе легочные артерии содержат посмертные свертки крови. Легочная ткань на разрезе застойная, темно-красного цвета, влажная. В S6 и S3 справа определяются образования до 3,0 см в диаметре, представленные на разрезе плотной пористой белесоватой тканью. В просвете трахеи и бронхов в большом количестве пенящая розовая мокрота. На передней брюшной стенке по средней линии живота старый послеоперационный рубец. В брюшной полости расположение органов правильное. Листки брюшины гладкие, блестящие, в верхнем этаже массивные спайки в области печени. В брюшной полости наличие свободной жидкости 2,5 л. При осмотре органов пищеварения обращает на себя внимание деформированная печень, спаянная с диафрагмой, в размерах уменьшена (18,0×12,0×10,0 см). Селезенка увеличена (14,0×8,0×4,0 см).

При гистологическом исследовании стенка полостного образования, выявленного в сердце, представлена плотной соединительной тканью, в которой определяются очаговые скопления лимфоидных, эпителиоидных клеток и фибробластов, а также малочисленных гигантских многоядерных клеток наподобие клеток инородных тел, множественные очаги дистрофического обызвествления капсулы. С внутренней стороны капсулы определяются характерные сколексы, окруженные бесструктурными и некротическими массами. В окружающей ткани миокарда участки отека стромы и полнокровия сосудов с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Во всех органах признаки острого венозного полнокровия.

Причиной столь массивной диссеминации эхинококковым процессом внутренних органов, несмотря на проводимую противопаразитарную терапию, может быть ятрогения из-за нарушения техники выполнения эхинококкэктомии, в результате чего происходит интраоперационная имплантация сколексов [21, 22]. Другой наиболее частой причиной диссеминации является

самопроизвольный разрыв эхинококковых кист печени и легких с попаданием сколексов в кровотоки с последующим распространением их в другие органы [23, 24]. У представленной пациентки мог быть как спонтанный, так и ятрогенный во время гемигепатэктомии разрыв кисты печени с последующей диссеминацией эхинококка в легкие, головной мозг и сердце. Особенностью данного случая является изолированное поражение правого желудочка и предсердия, без вовлечения левых отделов сердца. В стенке правого желудочка и правого предсердия имело место крупное полостное образование до 7,5 см в диаметре с характерными сколексами. У пациентки поражение эхинококком правых отделов сердца наслонилось на хроническое легочное сердце смешанной этиологии (поражение легких в сочетании с деформацией грудной клетки). Это способствовало прогрессированию явлений сердечной недостаточности, что явилось причиной смерти больной.

При эхинококкозе сердца возможно оперативное лечение. В основном выполняют энуклеацию хитиновой оболочки с сохранением фиброзной капсулы с последующей обработкой антисептическим раствором, что позволяет снизить риск рецидива эхинококкоза. В случае больших кист вариантом лечения является метод «пункция-аспирация-инъекция-повторная аспирация» (PAIR) [1, 4, 22]. В литературе описаны случаи успешного хирургического лечения эхинококкоза сердца при своевременной диагностике. Однако при множественном поражении миокарда очень высок риск повреждения важных структур сердца с развитием массивного кровотечения. В описанном нами клиническом случае отмечался диссеминированный процесс с поражением печени, легких, головного мозга, сердца, причем эхинококкоз сердца был заподозрен на поздней стадии заболевания. Хирургическое лечение данной пациентки было невозможно в связи с тяжестью состояния, обусловленного декомпенсированным легочным сердцем сочетанного генеза: торакодиафрагмального (деформация грудной клетки в виде выраженного грудного кифоза в результате резекции грудины, хондральной части ребер), бронхолегочного (в легких множественные участки пневмосклероза, кальцифицировавшиеся паразитарные кисты), васкулярного генеза (сдавление ствола легочной артерии множественными эхинококковыми кистами) в сочетании с эхинококковым поражением миокарда правых камер сердца.

Данный клинический случай интересен тем, что, несмотря на непрерывную терапию албендазолом, процесс принял диссеминированный характер с редкой локализацией эхинококковых кист в правых отделах сердца с распространением на органы переднего средостения, ствол легочной артерии, восходящий отдел дуги аорты с их сдавливанием. От момента диагностики первичного эхинококкоза в печени и начала лечения пациентка прожила 12 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Жукова С.И., Макаров И.А., Рыжкова Д.В. и др. Клинический случай эхинококкоза сердца. *MEDLINE.RU*. 2022;23:312-21. Zhukova S.I., Makarov I.A., Ryzhkova D.V. et al. Case report of echinococcosis of the heart. *MEDLINE.RU*. 2022;23:312-21 (in Russian).
- Гилевич М.Ю. Некоторые проблемы рецидивов эхинококковой болезни. *Вестник хирургии*. 1985;134(6):41-5. Gilevich M.Yu. Some problems of recurrence of echinococcal disease. *Bulletin of Surgery*. 1985;134(6):41-5 (in Russian).
- Гаилов А.Д., Немаззода О., Рахмонов Д.А. и др. Случай диссеминированного эхинококкоза свободной брюшной полости. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия* (Пироговский научный журнал). 2022;6(3):50-5. DOI: 10.17116/operhirurg2022603150 Gaibov A.D., Nematzoda O., Rakhmonov D.A. et al. A case of disseminated echinococcosis of the abdominal cavity. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2022;6(3):50-5. DOI: 10.17116/operhirurg2022603150 (in Russian).
- Иванов В.А., Подчасов Д.А., Евсеев Е.П. и др. Успешное хирургическое лечение эхинококкоза сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011;4(4):89-92. Ivanov V.A., Podchasov D.A., Evseev E.P. et al. Successful surgical treatment of cardiac echinococcosis. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2011;4(4):89-92 (in Russian).
- Miralles A, Bracamonte L, Pavie A et al. Cardiac echinococcosis. Surgical treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(1):184-90.
- Uysalel A, Aral A, Atalay S, Akalin H. Cardiac echinococcosis with multivisceral involvement. *Pediatr Cardiol* 1996;17(4):268-70. DOI: 10.1007/BF02524808
- Гаилов А.Д., Камолов А.Н., Мирзоев С.А. и др. Эмболия бифуркации аорты, вызванная разорвавшейся эхинококковой кистой сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(5):89-92. Gaibov A.D., Kamolov A.N., Mirzoev S.A. et al. Embolism of aorta bifurcation caused by rupture of cardiac hydatid cyst. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009;2(5):89-92 (in Russian).
- Di Bello R, Menendez H. Intracardiac rupture of hydatid cysts of the heart. A study based on three personal observations and 101 cases in the world literature. *Circulation* 1963;27:366-74. DOI: 10.1161/01.cir.27.3.366
- Петровский Б.В., Милонов О.Б., Десничин П.П. Хирургия эхинококкоза. Москва: Медицина; София: Медицина и физкультура, 1985;216. Petrovskiy B.V., Milonov O.B., Desnichin P.P. Moscow: Medicine; Sofia: Medicine and Physical Education, 1985;216 (in Russian).
- Von Sinner WN. CT and MRI findings of cardiac echinococcosis. *Eur Radiol* 1995;5:66-73.
- Miralles A, Bracamonte L, Pavie A et al. Cardiac echinococcosis. Surgical treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(1):184-90.
- Birinciođlu CL, Bardakci H, Ktiçiker SA et al. A clinical dilemma: cardiac and pericardiac echinococcosis. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1290-4. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00692-x
- Uysalel A, Yazicioglu L, Aral A, Akalin H. A multivesicular cardiac hydatid cyst with hepatic involvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(3):335-7. DOI: 10.1016/s1010-7940(98)00169-9
- Ahmed T, Al-Zaibag M, Allan A et al. Cardiac echinococcosis causing acute dissection of the left ventricular free wall. *Echocardiography* 2002;19(4):333-6. DOI: 10.1046/j.1540-8175.2002.00333.x
- Unlü Y, Ceviz M, Karaođlanođlu N et al. Arterial embolism caused by a ruptured hydatid cyst in the heart: report of a case. *Surg Today* 2002;32(11):989-91. DOI: 10.1007/s005950200198
- Kopp CW, Binder T, Grimm M et al. Images in cardiovascular medicine. Left ventricular echinococcosis with peripheral embolization. *Circulation* 2002;106(13):1741-2. DOI: 10.1161/01.cir.0000035274.48425.92
- Giorgadze, Nadareishvili A, Gozirdze M et al. Unusual recurrence of hydatid cysts of the heart: report of two cases and review of the clinical and surgical aspects of the disease. *J Card Surg* 2000;15(3):223-8. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2000.tb00460.x
- Odev K, Acikgözoglu S, Gormüs N et al. Pulmonary embolism due to cardiac hydatid disease: imaging findings of unusual complication of hydatid cyst. *Eur Radiol* 2002;12(3):627-33. DOI: 10.1007/s003300100988
- Lahdhili H, Hachicha S, Ziadi M, Thameur H. Acute pulmonary embolism due to the rupture of a right ventricle hydatid cyst. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3):462-4. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00360-3
- Bolourian A.A. Total resection of interatrial septal echinococcosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 1998;6(1):54-6.
- Курбонов К.М., Азиззода З.А., Ефанов М.Г., Рузбойзода К.Р. Результаты применения миниинвазивных технологий в хирургическом лечении эхинококкоза печени и его осложнений. *Вестник Авиценны*. 2020;22(3):448-54. DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-3-448-454
- Kurbonov K.M., Azizzoda Z.A., Efanov M.G., Ruziboyzoda K.R. Results of the use of minimally invasive technologies in the surgical treatment of hepatic echinococcosis and its complications. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2020;22(3):448-54. DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-3-448-454 (in Russian).
- Гулов М.К., Салимов Д.С., Турсунов Р.А. и др. Классификация осложнений эхинококкоза печени. *Вестник Авиценны*. 2010;3(44):18-24. Gulov M.K., Salimov D.C., Tursunov R.A. et al. Summary classification of liver echinococcosis complications. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2010;3(44):18-24 (in Russian).
- Tünger Ö. Dünyada Kistik Ekinokokkoz Epidemiyolojisi [Epidemiology of cystic echinococcosis in the world]. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2013;37(1):47-52. DOI: 10.5152/tpd.2013.12
- Mahmoudi S, Mamishi S, Banar M et al. Epidemiology of echinococcosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):929. DOI: 10.1186/s12879-019-4458-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксюткина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-кардиолог КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». E-mail: aks-n-v@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4856-2729

Большакова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук., доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-9653-6026

Ибрагимова Клара Талгатбековна – врач-терапевт, КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона»

Кононов Евгений Николаевич – врач-кардиолог, зам. главного врача по клинико-экспертной работе, КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона»

Парфенова Татьяна Михайловна – канд. мед. наук., доц., доц. каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-1140-6722

Надеждина Дарья Аркадьевна – клин. ординатор каф. физической и реабилитационной медицины с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Поступила в редакцию: 05.12.2024

Поступила после рецензирования: 26.12.2024

Принята к публикации: 16.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Aksyutina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 20 named after I.S. Berzon. E-mail: aks-n-v@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4856-2729

Tatyana Yu. Bolshakova – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-9653-6026

Klara T. Ibragimova – Therapist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 20 named after I.S. Berzon.

Evgeny N. Kononov – Cardiologist, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 20 named after I.S. Berzon

Tatyana M. Parfenova – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1140-6722

Daria A. Nadezhdina – Clinical Resident, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Received: 05.12.2024

Revised: 26.12.2024

Accepted: 16.01.2025



Клинический случай сочетания эндокардита Либмана–Сакса, перикардита и миокардита у пациента с системной красной волчанкой

А.С. Мироваева¹✉, Е.И. Турдиева¹, Б.А. Турдиев¹, Ю.И. Титоренко¹, К.А. Карданова¹, П.А. Тебенева², Ф.М. Борлакова¹, Д.Р. Дадашева¹, Е.Т. Гагацева¹, В.М. Антонов¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

✉rrstr1990@mail.ru

Аннотация

Системная красная волчанка (СКВ) – это генетически детерминированное, системное аутоиммунное заболевание с рецидивирующе-ремиттирующим течением, характеризующееся образованием аутоантител и иммунных комплексов, опосредующих иммунное воспаление и повреждение тканей. Распространенность СКВ, согласно исследованиям, проведенным во всем мире, варьирует от 4 до 250 случаев на 100 тыс. взрослого населения. В Российской Федерации, по данным НИИ ревматологии им В.А. Насоновой, распространенность СКВ составляет 9,0–20,6 случая на 100 тыс. населения. К наиболее распространенным кардиальным осложнениям СКВ относятся миокардит, перикардит, эндокардит Либмана–Сакса, легочная артериальная гипертензия, кардиосклероз, инфаркт миокарда и преждевременное развитие атеросклероза. Наличие данных состояний значительно повышает смертность пациентов с СКВ. В настоящей работе описан редкий случай сочетания у пациента с СКВ таких состояний, как миокардит, эндокардит Либмана–Сакса и перикардит.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный миокардит, эндокардит Либмана–Сакса, перикардит, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Мироваева А.С., Турдиева Е.И., Турдиев Б.А., Титоренко Ю.И., Карданова К.А., Тебенева П.А., Борлакова Ф.М., Дадашева Д.Р., Гагацева Е.Т., Антонов В.М. Клинический случай сочетания эндокардита Либмана–Сакса, перикардита и миокардита у пациента с системной красной волчанкой. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 24–28. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00546

Clinical case of combination of Libman–Sacks endocarditis, pericarditis and myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus

Anastasia S. Mirovaeva¹✉, Elizaveta I. Turdieva¹, Boris A. Turdiev¹, Yulia I. Titorenko¹, Kamilla A. Kardanova¹, Polina A. Tebeneva², Fatima M. Borlakova¹, Jamila R. Dadasheva¹, Ekaterina T. Gagatseva¹, Vasily M. Antonov¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉rrstr1990@mail.ru

Abstract

A rare case of a combination of conditions such as myocarditis, Libman–Sachs endocarditis and pericarditis in a patient with SLE is described. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a genetically determined, systemic autoimmune disease with a relapsing-remitting course, characterized by the formation of autoantibodies and immune complexes that mediate immune inflammation and tissue damage. The prevalence of SLE, according to studies conducted throughout the world, varies from 4 to 250 cases per 100 thousand adults. In the Russian Federation, according to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, the prevalence of SLE is 9.0–20.6 cases per 100 thousand people. The most common cardiac complications of SLE include myocarditis, pericarditis, Libman–Sachs endocarditis (LSE), pulmonary arterial hypertension, cardiosclerosis, myocardial infarction and premature development of atherosclerosis. The presence of these conditions significantly increases the mortality rate of patients with SLE. This paper describes a rare case of a combination of conditions such as myocarditis, ELS and pericarditis in a patient with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus myocarditis, Libman–Sachs endocarditis, pericarditis, cardiovascular diseases.

For citation: Mirovaeva A.S., Turdieva E.I., Turdiev B.A., Titorenko Yu.I., Kardanova K.A., Tebeneva P.A., Borlakova F.M., Dadasheva J.R., Gagatseva E.T., Antonov V.M. Clinical case of combination of Libman–Sacks endocarditis, pericarditis and myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 24–28 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00546

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – это генетически детерминированное, системное аутоиммунное заболевание с рецидивирующе-ремиттирующим течением, характеризующееся образованием аутоантител и иммунных комплексов, опосредующих иммунное воспаление и повреждение тканей. Распространенность СКВ, согласно исследованиям, проведенным во всем мире, варьирует от 4 до 250 случаев на 100 тыс. взрослого на-

селения. Уровень заболеваемости данной патологией достигает 0,3–23,2 случая на 100 тыс. человек в год [1]. В Российской Федерации, по данным НИИ ревматологии им В.А. Насоновой, распространенность СКВ составляет 9,0–20,6 случая на 100 тыс. населения в зависимости от региона, а заболеваемость варьирует от 0,3 до 1,6 на 100 тыс. населения [2]. Отмечается, что женщины репродуктивного возраста имеют большую предрасположенность к развитию СКВ. Среди лиц в воз-

расте от 15 до 44 лет соотношение женщин и мужчин по заболеваемости достигает 13:1, в то время как у детей и пожилых людей она составляет 2:1. Однако у 10–20% пациентов дебют СКВ происходит в возрасте старше 50 лет, а соотношение заболеваемости между представителями мужского и женского пола снижается до 4:1 [1].

Около половины пациентов с СКВ имеют заболевания сердечно-сосудистой системы. К наиболее распространенным кардиальным осложнениям СКВ относятся миокардит, перикардит, эндокардит Либмана–Сакса (ЭЛС), легочная артериальная гипертензия, кардиосклероз, инфаркт миокарда и преждевременное развитие атеросклероза [3]. Наличие данных состояний значительно повышает смертность пациентов с СКВ.

Сердечно-сосудистые проявления при СКВ являются результатом многочисленных патофизиологических механизмов, детерминирующих неконтролируемый синтез аутоантител с образованием иммунных комплексов, повреждающих ткани. Нарушение активации эндотелиальных клеток, приводит к появлению липопротеинов, лектиноподобного рецептора 1-го типа (LOX-1) являющихся причиной их дисфункции [4]. Вызывая высвобождение фактора некроза опухоли β , интерлейкина 6 и интерлейкина 12, которые необходимы для адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, LOX-1 повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ. Другим механизмом развития является нарушение врожденного иммунитета с нарушением иммунной дисрегуляции, связанной с волчаночными провоспалительными нейтрофилами известными как гранулоциты низкой плотности, способствующие повреждению эндотелиальных клеток *in vitro*. Гранулоциты низкой плотности способствуют образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые приводят к формированию нестабильных атеросклеротических бляшек и тромбов [4]. Третьим механизмом развития кардиологических заболеваний при СКВ является нарушение адаптивного врожденного иммунитета, вызванное чрезмерной активацией Т-лимфоцитов, в том числе CD4+ Т-клеток, способствующих повреждению сосудов и образованию тромбов под действием сигнала интерферона первого типа [4].

Цель исследования – описание клинического случая тяжелого течения СКВ, которое привело к развитию миокардита, перикардита и ЭЛС.

Клинический случай

Пациентка К., 29 лет, считает себя больной с 8-летнего возраста (2003 г.). Заболевание дебютировало с геморрагической сыпи на ногах, в связи с чем девочка обследовалась в гематологическом отделении, где был поставлен диагноз геморрагический васкулит. Выявленная эритроцитурия 40–50 в поле зрения и протеинурия – 0,33 г/л, послужили причиной перевода пациента в нефрологическое отделение ОДКБ г. Ростов-на-Дону, где был установлен диагноз: острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом и назначен преднизолон 30 мг/сут. В связи с герпетической инфекцией к лечению был до-

бавлен интерферон альфа-2b, на фоне которого состояние резко ухудшилось: появилась «бабочка» на лице, выявлены изменения в анализах мочи. Учитывая сохраняющуюся «бабочку» на лице, изменения в анализах мочи, обнаруженные в сентябре 2005 г. LE клетки в крови, положительный результат крови на антитела (АТ) к ДНК (нативной), был установлен диагноз: СКВ, волчаночный нефрит, умеренная степень активности. В июне 2006 г. появилась пятнистая сыпь на туловище и руках, усилилась «бабочка» на лице, в связи с чем ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение ОДКБ г. Ростова-на-Дону, где проведена коррекция терапии: замена преднизолона на метилпреднизолон 16 мг/сут *per os*. Ввиду улучшения состояния пациентки дозировка препарата была уменьшена до 12 мг/сут, к лечению добавлен дипиридамол 225 мг/сут, гидроксихлорохина сульфат (НСQ) 250 мг/сут, кальция карбонат + колекальциферол 200 МЕ/сут. В ноябре 2006 г. вследствие сохраняющейся симптоматики, пациентка госпитализирована в отделение ревматологии. При обследовании выявлен антинуклеарный фактор (АНФ) 1:40. Проведена пульс-терапия циклофосфаном. В октябре 2007 г. достигнута поддерживающая доза метилпреднизолона 4 мг/сут. Сохранялась клинико-лабораторная ремиссия заболевания. В связи с необходимостью отмены циклофосфана, девочке назначен азатиоприн (АЗА) 50 мг/сут *per os* на фоне приема которого отмечалась лейкопения, анти-dsDNA – 177, снижение С3, С4, АНФ положительный. Учитывая отсутствие клинических проявлений болезни и лабораторные показатели, было принято решение об отказе от повышения дозировки глюкокортикоидов и коррекции иммуносупрессивной терапии – отмена АЗА и назначение микофенолата мофетила (ММФ). Однако препарат не был предоставлен ребенку по месту жительства, и девочка продолжала лечение АЗА.

В августе 2011 г. отмечено появление периодических высыпаний на коже лица и умеренной лейкопении. К терапии был добавлен НСQ, на фоне которого состояние пациентки улучшилось. В ноябре госпитализирована в ревматологическое отделение НИЦЗД РАМН. При поступлении – гиперемия лица, анти-dsDNA – 243, АНФ положительный, снижение С4, АТ к 2-гликопротеинам IgG 76. В связи с обострением кожного синдрома и повышением лабораторных показателей принято решение об отмене АЗА и назначении ММФ. Учитывая отсутствие темпов роста, дозировка глюкокортикоидов не повышалась. На фоне терапии отмечалась положительная динамика.

При плановой госпитализации в марте 2012 г. у девочки снизились лабораторные показатели активности заболевания: анти-dsDNA – 111, АНФ – отрицательный. Принято решение о продолжении терапии ММФ с повышением дозировки до 2000 мг/сут. 11.08.2023 пациентка впервые отметила учащение стула до 2–3 раз в сутки, повышение температуры тела до 38 °С, общую слабость, тяжесть в подложечной области, однократную рвоту. 24.08.2023 самостоятельно обратилась в

частный медицинский центр, где при проведении электрокардиографии (ЭКГ) были зарегистрированы признаки субэпикардального повреждения миокарда, расцененные как миокардит. При проведении эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования в левой плевральной полости – сепарация листков плевры до 6 мм. Пациентка направлена в терапевтическое отделение ГБУ г. Шахты. Выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: СКВ, подострое течение, активность 3-й степени; экссудативный перикардит; миокардит; сетчатое ливедо; Синдром Шегрена; хроническая сердечная недостаточность 2 А, III функциональный класс. Лечение было скорректировано. После выписки из стационара состояние пациентки ухудшилось: снизилась толерантность к физической нагрузке, отмечалось нарастание общей слабости, появилась одышка, тенденция к стойкой гипотонии (артериальное давление – 80/60 мм рт. ст.). Пациентка обратилась к кардиологу ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

09.10.2023 по данным ЭхоКГ выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 45–46%, выраженная акинезия передне-перегородочной стенки ЛЖ в базальном сегменте, акинезия ниже-перегородочной стенки ЛЖ на всем протяжении, повышение давления в легочной артерии до 35 мм рт. ст., умеренное расширение правых камер сердца.

12.10.2023 госпитализируется в состоянии средней степени тяжести в терапевтическое отделение с клиническим диагнозом: СКВ, обострение, активность 2-й степени, диффузный миокардит. К лечению добавлена пульс-терапия – метилпреднизолон 500 мг внутривенно капельно с дальнейшим переходом на пероральную форму 14 мг/сут. В лабораторных данных: лейкоцитоз, лимфопения, повышение трансаминаз, единичные LE клетки. По данным иммуноферментного анализа: АТ к бета-2-гликопротеину IgG – 45 ЕД/мл. Sm белки и нативная очищенная ДНК – 2.50 – обнаружены. По данным ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков. Вольтаж снижен во всех отведениях. По результатам суточного мониторинга ЭКГ: нарушения процессов реполяризации передне-верхушечно-боковых отделов миокарда ЛЖ, 714 одиночных суправентрикулярных экстрасистол по типу би- и тригеминии. 19.10.2023 отмечается нарастание одышки, слабости, резкое снижение толерантности к нагрузкам, сохраняющаяся гипотония, низкий вольтаж зубцов по всем отведениям на ЭКГ. С целью исключения перикардита выполнена эхокардиоскопия (ЭхоКС): снижение систолической функции миокарда ЛЖ до 22–23%, гипокинезия передне-перегородочной стенки миокарда ЛЖ, акинезия ниже-перегородочной стенки миокарда ЛЖ, не исключается акинезия правого желудочка (ПЖ). Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ 2-го типа. Расширение правых камер сердца, повышение давления в правых камерах сердца, снижение систолической функции ПЖ. Трикуспидальная регургитация 3-й степени. Признаки повышения

центрального венозного давления, незначительное количество жидкости в реберно-диафрагмальном синусе плевральной полости. В общем анализе крови лейкоцитоз, тромбоцитоз, лимфопения. В биохимическом анализе крови: повышение аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ. Учитывая ухудшение состояния пациентки, отрицательную динамику заболевания, пациентка была переведена в палату интенсивной терапии анестезиолого-реанимационного отделения №2. 23.10.2023 при проведении ЭхоКС наблюдалось увеличение количества жидкости в правой плевральной полости до 200–300 мл. 24.10.2023 состояние пациентки ухудшилось, усилились слабость, одышка, присоединились влажный кашель и субфебрилитет. По результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двустороннего гидроторакса, гидроперикарда и асцита. К терапии был добавлен цефтриаксон 2,0 г/сут внутривенно капельно. Установлен диагноз: стресс-индуцированная кардиомиопатия Такоубо. 30.10.2023 на ЭхоКГ отмечается повышение глобальной систолической функции миокарда ЛЖ до 40%, отсутствие признаков гидроперикарда и гидроторакса. К 31.10.23 состояние пациентки улучшилось, возросла толерантность к физической нагрузке, нормализовалась температура тела, отсутствовала иктеричность кожных покровов и склер, лабораторные показатели с тенденцией к нормализации. В связи с улучшением самочувствия, стабилизацией гемодинамики, уменьшением одышки и слабости пациентка выписывается 01.12.2023. Пациентка обратилась к ревматологу НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где ей на 03.12.2023 было назначено проведение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, которое выявило признаки миокардита, расширение правого предсердия и ПЖ, выраженную гипокинезию, выпот в полости перикарда. ФВ 40%. Акинезия с участками дискинезии отдельных отделов миокарда ЛЖ, гипокинезия миокарда ПЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ 2-го типа, аортальная регургитация 1-й степени, митральная – 1–2-й степени, расширение камер и повышение давления в правых отделах сердца. Выставлен диагноз. Основной: СКВ, хроническое течение, активность 2-й степени. АНА+, иммунологические нарушения; диффузный миокардит. Осложнения: декомпенсированная острая сердечная недостаточность со значительно сниженной ФВ ЛЖ 2А, III–IV функциональный класс (по NYHA). Сопутствующий: лекарственный (медикаментозный) гепатит с высокой гипертрансаминаземией, хронический холецистит в стадии неполной ремиссии, ГКС-индуцированный остеопороз.

Обсуждение

В исследовании А. Mohamed и соавт., включавшем 59 пациентов с СКВ без клинических признаков поражения сердца, на ЭхоКГ были обнаружены множественные нарушения. Среди них были поражения клапанов (47,5%), выпот в перикарде (13,6%), легочная ги-

пертензия (8,5%), утолщение перикарда (6,8%), нарушение систолической функции ЛЖ (3,4%) и гипокинезия ЛЖ (1,7%) [5].

Перикардит является одним из наиболее частых кардиальных поражений при СКВ. В отчетах S. Gupta и соавт. данное состояние рассматривается в качестве начального проявления СКВ [6]. V. Narang и соавт. опубликовали клинические случаи трех пациентов, у которых развился острый перикардит с дальнейшим установлением СКВ. У двух исследуемых была выявлена диффузная элевация сегмента ST с депрессией интервала PR. В то же время в одном случае наблюдался низкий вольтаж без изменений PR и ST-сегментов [7].

Недавнее исследование M. Al-Jehani и соавт. сообщило об ЭЛС как о редком кардиальном осложнении у пациентов с СКВ [8]. Стоит отметить, что чаще всего ЭЛС протекает бессимптомно, а его выявление происходит посмертно. К наиболее частым осложнениям ЭЛС относят церебральные и системные эмболии нижних конечностей, висцеральные и мезентериальные сосуды [9]. В работе I. Moysakakis и соавт., оценивающих распространенность гипертрофии ЛЖ у 342 пациентов с СКВ (297 женщин и 45 мужчин) с помощью ЭхоКГ, был сделан вывод о наличии ЭЛС у 10% пациентов. По-

ражение клапанов было выявлено у 38 исследуемых (24 митральных, 13 аортальных и 1 трехстворчатый клапан). Отмечается, что поражения были связаны с продолжительностью заболевания, активностью и наличием антифосфолипидных АТ [10]. Эти случаи подчеркивают важность эндокардита как кардиологического проявления при СКВ.

Заключение

К сожалению, в современной медицинской литературе имеется недостаточное количество данных по лечению и наблюдению за пациентами с СКВ, имеющих несколько кардиальных осложнений. Данный клинический случай описывает наличие таких состояний, как ЭЛС и перикардит, у пациента с СКВ и расширяет ограниченные сведения о СКВ-ассоциированной кардиомиопатии. Кардиомиопатия при СКВ способна привести к ряду осложнений, способствуя повышению смертности и инвалидизации от данной патологии, что требует ранней диагностики и своевременного начала лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Cureus* 2022;14(2):e22027. DOI:10.7759/cureus.22027
- Nasonov EL, Solovyev SK, Lila AM. The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal* 2016;10(2):12-16. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-12-16
- Каратеев Р.А. Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):298-306. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-298-306
- Karateev R.A. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: the significance of heart failure. *Scientific and practical rheumatology*. 2023;61(3):298-306. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-298-306 (in Russian).
- Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV et al. Cardiovascular Complications in Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* 2022;14(7):e26671. DOI: 10.7759/cureus.26671
- Mohamed AAA, Hammam N, El Zohri MH, Gheita TA. Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Correlates of Sub-
- clinical Echocardiographic Features. *Biomed Res Int* 2019;2019:2437105. DOI: 10.1155/2019/2437105
- Gupta S, Jesrani G, Gaba S, et al. Constrictive Pericarditis as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* 2020;12(10):e11256. DOI: 10.7759/cureus.11256
- Narang VK, Bowen J, Masarweh O et al. Acute Pericarditis Leading to a Diagnosis of SLE: A Case Series of 3 Patients. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022;10:23247096221077832. DOI: 10.1177/23247096221077832
- Al-Jehani M, Al-Husayni F, Almaqati A et al. A Case of Systemic Lupus Erythematosus in a Patient Presenting with Libman-Sacks Endocarditis. *Case Rep Cardiol* 2021;2021:5573141. DOI: 10.1155/2021/5573141
- Ibrahim AM, Siddique MS. Libman-Sacks Endocarditis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2023.
- Moysakakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120(7):636-642. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.01.024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мироваева Анастасия Сергеевна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: rrstr1990@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2056-2690

Турдиева Елизавета Игоревна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: rydanova01@mail.ru; ORCID: 0009-0007-0171-8961

Турдиев Борис Александрович – студент; ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: boristurdiev.2000@gmail.com; ORCID: 0009-0007-5698-700X

Титоренко Юлия Игоревна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: gavrish.t.v@mail.ru; ORCID: 0009-0008-3495-348X

Карданова Камилла Артуровна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: ms.kardanova.2001@inbox.ru; ORCID: 0009-0005-0042-7922

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anastasia S. Mirovaeva – student, Rostov State Medical University. E-mail: rrstr1990@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2056-2690

Elizaveta I. Turdieva – student, Rostov State Medical University. ORCID 0009-0007-0171-8961; E-mail: rydanova01@mail.ru

Boris A. Turdiev – student, Rostov State Medical University. E-mail: boristurdiev.2000@gmail.com; ORCID: 0009-0007-5698-700X

Yulia I. Titorenko – student, Rostov State Medical University. E-mail: gavrish.t.v@mail.ru; ORCID: 0009-0008-3495-348X

Kamilla A. Kardanova – student, Rostov State Medical University. E-mail: ms.kardanova.2001@inbox.ru; ORCID: 0009-0005-0042-7922

Тебенева Полина Александровна – студентка, ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: 0009-0004-7246-3271; ORCID: 0009-0004-7246-3271

Борлакова Фатима Магомедовна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: fm.borlakova07@bk.ru; ORCID: 0009-0007-9336-459X

Дадашева Джамия Руслановна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: dadasheva_dzhamilya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-1344-0478

Гагацева Екатерина Тимуровна – студентка, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: missgagats@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9492-4375

Антонов Василий Михайлович – студент, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: Pirqlek8@gmail.com; ORCID: 0009-0001-4662-0403

Поступила в редакцию: 20.11.2024

Поступила после рецензирования: 27.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Polina A. Tebeneva – student, Ural State Medical University. E-mail: 0009-0004-7246-3271; ORCID: 0009-0004-7246-3271

Fatima M. Borlakova – student, Rostov State Medical University. E-mail: fm.borlakova07@bk.ru; ORCID: 0009-0007-9336-459X

Jamila R. Dadasheva – student, Rostov State Medical University. E-mail: dadasheva_dzhamilya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-1344-0478

Ekaterina T. Gagatseva – student, Rostov State Medical University. E-mail: missgagats@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9492-4375

Vasily M. Antonov – student, Rostov State Medical University. E-mail: Pirqlek8@gmail.com; ORCID: 0009-0001-4662-0403

Received: 20.11.2024

Revised: 27.11.2024

Accepted: 28.11.2024



Генетические модификации в кардиологии: роль CRISPR-Cas9 в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Т.А. Грецева¹✉, Д.А. Еникеев², Э.А. Шайдуллина², Л.М. Джанбекова¹, В.С. Карпелевич³, А.Р. Кужина², А.И. Магомедова⁴, И.Р. Валеев², Г.С. Гимранова², Л.М. Саярова², Н.А. Клавдиева⁵, А.А. Атаева¹, Н.Ю. Салимова², Д.Р. Меняшева², Б.М. Бердиев²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁵ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова города Москвы, Москва, Россия

✉bestielal@rambler.ru

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире. Разработка новых терапевтических подходов, позволяющих более точно воздействовать на молекулярные механизмы ССЗ, крайне важна. Недавние прорывы в области генной инженерии, такие как технология CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats / CRISPR associated protein 9) и связанные с ней генномодулирующие ферменты, открывают беспрецедентные возможности для создания новых методов лечения. Эти технологии позволяют не только редактировать геном, но и непосредственно устранять первопричины ССЗ.

Цель. Провести анализ литературы, посвященной применению CRISPR-Cas9 в терапии ССЗ.

Материалы и методы. Авторами был проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Elibrary. Оценка статей проводилась в соответствии с рекомендациями PRISMA. После процедуры отбора в обзор были включены 72 статьи.

Результаты. В статье обсуждаются различные аспекты применения CRISPR для коррекции генетических мутаций, способствующих развитию кардиопатий, а также перспективы этой технологии в контексте генной терапии. Статья акцентирует внимание на возможностях, которые открывает CRISPR-терапия для улучшения эффективности лечения ССЗ, а также подчеркивает необходимость дальнейших исследований для решения вопросов безопасности, доставки и долговременной эффективности. Результаты анализа дают надежду на создание инновационных подходов к борьбе с кардиологическими недугами, что может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить уровень заболеваемости.

Заключение. На сегодняшний день быстро развивающийся инструментальный CRISPR успешно внедряется в клиническую практику благодаря множеству обнадеживающих успехов, достигнутых в лабораториях фундаментальных исследований и в ходе доклинических испытаний. Эти достижения дают надежду на то, что сложные и долгосрочные проблемы ССЗ смогут быть решены с помощью инновационных подходов, основанных на редактировании генома, что создает новую эру в медицине.

Ключевые слова: CRISPR-Cas9, сердечно-сосудистые заболевания, кардиология, генетическое редактирование, генетическая модификация, генная терапия.

Для цитирования: Грецева Т.А., Еникеев Д.А., Шайдуллина Э.А., Джанбекова Л.М., Карпелевич В.С., Кужина А.Р., Магомедова А.И., Валеев И.Р., Гимранова Г.С., Саярова Л.М., Клавдиева Н.А., Атаева А.А., Салимова Н.Ю., Меняшева Д.Р., Бердиев Б.М. Генетические модификации в кардиологии: роль CRISPR-Cas9 в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 29–40. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00547

Genetic modifications in cardiology: the role of CRISPR-Cas9 in the treatment of cardiovascular diseases

Tatyana A. Gretseva¹✉, Damir A. Enikeev², Evelina A. Shaidullina², Liana M. Djanbekova¹, Valeria S. Karpelevich³, Alsu R. Kuzhina², Alleiss I. Magomedova⁴, Ildar R. Valeev², Gulnaz S. Gimranova², Leysan M. Sayarova², Nadezhda A. Klavdieva⁵, Aminat A. Ataeva¹, Natali Yu. Salimova², Diana R. Menyashaeva², Bakhrom M. Berdiev²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁵ Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station in Moscow, Moscow, Russia

✉bestielal@rambler.ru

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) continue to be the leading cause of death worldwide. The development of new therapeutic approaches that can more accurately affect the molecular mechanisms of CVD is extremely important. Recent breakthroughs in the field of genetic engineering, such as CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9) technology and related gene-modulating enzymes, open unprecedented opportunities for the creation of new therapies. These technologies make it possible not only to edit the genome, but also to directly eliminate the root causes of CVD.

Aim. To analyze the literature on the use of CRISPR-Cas9 in CVD therapy.

Materials and methods. The authors conducted a search for publications in the electronic databases PubMed and Elibrary. The evaluation of the articles was carried out in accordance with the recommendations of PRISMA. After the selection procedure, 72 articles were included in the review.

Results. The article discusses various aspects of the use of CRISPR for the correction of genetic mutations that contribute to the development of cardiopathies, as well as the prospects of this technology in the context of gene therapy. The article focuses on the possibilities that CRISPR therapy opens up to improve the effectiveness of CVD treatment, and also emphasizes the need for further research to address issues of safety, delivery and long-term effectiveness. The results of the analysis give hope for the creation of innovative approaches to the fight against cardiac ailments, which can significantly improve the quality of life of patients and reduce the incidence rate.

Conclusion. To date, the rapidly developing CRISPR toolkit has been successfully implemented into clinical practice due to the many encouraging successes achieved in basic research laboratories and in preclinical trials. These achievements give hope that the complex and long-term problems of CVD can be solved with the help of innovative approaches based on genome editing, which creates a new era in medicine.

Keywords: CRISPR-Cas9, cardiovascular diseases, cardiology, genetic editing, genetic modification, gene therapy.

For citation: Gretseva T.A., Enikeyev D.A., Shaidullina E.A., Djanbekova L.M., Karpelevich V.S., Kuzhina A.R., Magomedova A.I., Valeev I.R., Gimranova G.S., Sayarova L.M., Klavdieva N.A., Ataeva A.A., Salimova N.Yu., Menyashva D.R., Berdiev B.M. Genetic modifications in cardiology: the role of CRISPR-Cas9 in the treatment of cardiovascular diseases. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 29–40 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00547

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире, по оценкам Всемирной организации здравоохранения от них погибает около 17,9 млн человек ежегодно [1]. В Российской Федерации ССЗ занимают первое место среди причин смертности, экономический ущерб, причиненный ими в 2016 г., составил 2,7 трлн рублей (3,2% ВВП) [2]. Высокий уровень смертности остается стабильным на протяжении десятилетий, несмотря на значительные усилия, направленные на разработку и внедрение различных методов лечения [3]. В настоящее время кардиологи в основном полагаются на методы, которые улучшают симптомы или воздействуют на молекулярные пути, связанные с заболеванием, но часто с низкой специфичностью и точностью [4]. Хотя эти подходы имеют определенную ценность, они зачастую не устраняют основную молекулярную или генетическую патологию, приводящую к развитию ССЗ.

Разработка новых терапевтических подходов, позволяющих более точно воздействовать на молекулярные механизмы ССЗ, крайне важна. Недавние прорывы в области генной инженерии, такие как технология CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats / CRISPR associated protein 9) и связанные с ней генномодулирующие ферменты, открывают беспрецедентные возможности для создания новых методов лечения [5]. Эти технологии позволяют не только редактировать геном, но и непосредственно устранять первопричины ССЗ.

Например, CRISPR может быть использован для коррекции мутаций, ответственных за наследственные формы заболеваний, таких как семейная гиперхолестеринемия или некоторые виды кардиомиопатий. Путем целенаправленного редактирования генетических мутаций можно значительно улучшить прогноз для пациентов и существенно снизить риск сердечно-сосудистых катастроф [6].

Кроме того, использование CRISPR может расширить горизонты для создания новых терапевтических подходов, которые не только направлены на лечение существующих патологий, но и на профилактику. Генетическая модификация, направленная на повышение устойчивости к факторам риска, может снизить заболеваемость и смертность от ССЗ на глобальном уровне [7].

Тем не менее необходимо учитывать и этические аспекты, связанные с редактированием генов, особенно в контексте лечения ССЗ. Необходимы строгие регуляции и тщательное обоснование целесообразности применения методов генной инженерии в клинической практике, чтобы избежать потенциальных негативных последствий и обеспечить безопасность пациентов [8].

Таким образом, внедрение прорывных технологий, таких как CRISPR-Cas9, в кардиологическую практику может привести к созданию более эффективных и целенаправленных подходов к лечению ССЗ, что, в свою очередь, может значительно снизить уровень смертности и улучшить качество жизни миллионов людей по всему миру.

Цель обзора – провести анализ литературы, посвященной применению CRISPR-Cas9 в терапии ССЗ.

Материалы и методы

Авторами был проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Elibrary. Оценка статей проводилась в соответствии с рекомендациями PRISMA. Алгоритм отбора исследований представлен на рисунке.

В результате поиска были извлечены 2153 публикации. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: CRISPR-Cas9; сердечно-сосудистые заболевания; кардиология; генетическое редактирование; генетическая модификация; генная терапия; cardiovascular diseases; cardiology; genetic editing; genetic modification; gene therapy. Временной интервал поиска: с момента основания соответствующей базы данных по октябрь 2024 г. Независимо друг от друга все авторы проводили скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекался полный текст соответствующей статьи. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены.

Полнотекстовые версии статей оценивались на предмет соответствия следующим критериям включения:

- работа опубликована на английском или русском языках;

Блок-схема PRISMA
PRISMA block-scheme



- работа опубликована в рецензируемом научном издании;
- работа представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование и описывает применение технологий CRISPR-Cas9 в контексте кардиологии.

После процедуры отбора в обзор были включены 72 статьи.

Результаты и обсуждение

Технологии CRISPR-Cas9 и их применение

Редактирование нуклеазой CRISPR-Cas9. При традиционном редактировании генома с использованием технологии CRISPR-Cas9 применяется рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), состоящий из программируемой молекулы РНК и эндонуклеазы Cas9, выделенной из *Streptococcus pyogenes* (SpCas9), далее именуемой просто Cas9. Важно отметить, что природные аналоги Cas9, обнаруженные у других видов бактерий, также могут быть использованы для редактирования генома на основе CRISPR и обладают рядом уникальных характеристик, таких как вариабельность размеров, эндонуклеазная активность и программируемость. Эти особенности были успешно внедрены в стратегии редактирования генома, направленные на сердечно-сосудистую систему [9–11]. Тем не менее на сегодняшний день Cas9 из *Streptococcus pyogenes* остается наиболее широко используемой эндонуклеазой для технологий редактирования генома. Подробные описания разнообразия и сложности других РНК-управляемых эндонуклеаз, встречающихся в природе, представлены в работе A. Sebrian-Serrano и соавт. [12].

Для внесения изменений в геном комплекс Cas9 RNP направляется в определенную область генома человека с помощью направляющей РНК (sgRNA), специально разработанной для распознавания конкретной последовательности с использованием спаривания оснований по принципу Уотсона–Крика [13]. После связывания sgRNA с целевой последовательностью наличие протоспейсерной области (PAM) инициирует действие Cas9, который генерирует разрыв двухцепочечной ДНК

(DSB, double-strand break) на три нуклеотида выше PAM, используя свои каталитические домены RuvC и HNH [14]. Впоследствии активируются пути репарации DSB, которые включают негомologичное соединение концов (NHEJ, non-homologous end joining) и гомологичную рекомбинацию (HR, homologous recombination). Каждый из этих механизмов приводит к различным результатам в зависимости от условий и характеристик окружения.

Чаще всего DSB, опосредованные Cas9, восстанавливаются с использованием предрасположенного к ошибкам механизма NHEJ, что приводит к вставкам и/или удалениям (indels) в месте DSB [15]. Эти изменения могут активировать пути нонсенс-опосредованного распада мРНК (NMD, nonsense-mediated mRNA decay), которые снижают уровни целевой мРНК и белка или изменяют аминокислотный состав самой мРНК, что приводит к образованию дисфункциональных или гипofункциональных белков [16, 17].

В лабораторных условиях индуцированные с помощью Cas9 indels могут служить мощным инструментом для исследования функций генов-мишеней. Однако в качестве терапевтической стратегии они имеют значительные ограничения, связанные с неточностью редактирования и потенциальной генотоксичностью. Нецелевое редактирование генома может привести к неожиданным изменениям, таким как крупные делеции, вставки, хромосомные перестройки или даже потеря целых хромосом, что, в частности, повышает риск развития рака [18].

Кроме того, традиционное редактирование генома с помощью CRISPR-Cas9 может нарушать функции патологических генов и аллелей, а также усиливать полезные функции генов. Это особенно критично в контексте ССЗ, обусловленных механизмами гаплонедостаточности, когда уровень нормального белка, вырабатываемого из немутировавшего аллеля, недостаточен для поддержания нормальной функции клеток и тканей. Например, в настоящее время считается, что как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), вызванная гетерозиготными мутациями гена MYBPC3 (myosin-binding

protein C), так и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), вызванная гетерозиготными мутациями гена TTN, развиваются через механизмы гаплонедостаточности, что затрудняет их лечение традиционными подходами CRISPR-Cas9 [19, 20].

Тем не менее, несмотря на ограниченную область применения, существуют клинические возможности для традиционной терапии с использованием CRISPR-Cas9, нацеленной на борьбу с ССЗ. В недавнем клиническом исследовании CRISPR-Cas9 использовался для разрушения транстиретина (кодируемого геном TTR – transthyretin) у пациентов с транстиретиновым амилоидозом сердца. Это заболевание вызвано наследственными мутациями в более чем 100 вариантах TTR, что ведет к неправильному сворачиванию и агрегации белков в интерстициальной ткани сердца, и может постепенно приводить к дисфункции сердца и возможной смерти пациентов [21–23]. Исследование показало, что использование CRISPR-Cas9 для генерации показателей потери функции в TTR позволяет снизить уровень циркулирующего транстиретина на 87% по сравнению с уровнем до начала терапии, и это было связано с улучшением симптомов у пациентов [21].

Кроме того, помимо создания изменений, приводящих к потере функции, Cas9 можно использовать и для восстановления поврежденных рамок считывания, нарушенных патогенными indels. Например, мутации, вызывающие сдвиг рамки в гене титина (TTN, Titin), являются одной из основных причин ДКМП, для лечения которой на данный момент не существует эффективных методов, направленных на устранение основного генетического повреждения. В одном из недавних *in vitro* исследований использовали Cas9 и аллель-специфичную sgRNA для внедрения коррекции в рамку считывания TTN [24]. Эта модификация не только восстанавливает обратную гаплонедостаточность, но и снижает уровень пептида титина, что также может способствовать прогрессированию ДКМП [24].

В дополнение к механизму NHEJ, DSB также могут быть восстановлены с помощью HR, которая в первую очередь активна в пролиферирующих клетках. При введении ДНК-матрицы, содержащей гомологичные участки ДНК, расположенные по обе стороны от сайта DSB и вдоль боковых РНК Cas9, может происходить точная репарация ДНК. Теоретически процессы HR могут быть использованы для коррекции многих одиночных нуклеотидных мутаций и небольших отклонений *in vivo*. Однако низкие показатели эффективности и конкуренция со стороны доминирующего механизма NHEJ могут препятствовать применению этой терапевтической стратегии для лечения ССЗ. Это, вероятно, связано с тем, что кардиомиоциты взрослых обладают очень ограниченной способностью к делению и, как предполагается, преимущественно используют нерегулярный механизм репарации, что может повышать риск генотоксичности или цитотоксичности [25].

На сегодняшний день разработано множество вариаций оригинальной эндонуклеазы Cas9, каждая из кото-

рых обладает уникальными свойствами, расширяющими возможности редактирования генома. Например, благодаря достижениям белковой инженерии был разработан вариант Cas9 с нарушенной эндонуклеазной активностью, известный как нуклеазно-деактивированный Cas9 (dCas9). Этот вариант связывает ДНК, но не разрезает ее. Кроме того, был разработан никелированный Cas9 (nCas9), который генерирует одноцепочечные разрывы или зазубрины [26, 27]. Эти модифицированные формы Cas9 увеличивают возможности и безопасность редактирования генома и часто используются в различных новых инструментах редактирования генома [28–30].

Более того, другие модификации Cas9 улучшили распознавание последовательностей PAM, расширив целевые возможности для CRISPR-Cas9-терапии и позволив редактировать участки, где отсутствуют обычные последовательности NGG PAM [32, 32]. Важно отметить, что эта гибкость PAM также была применена к dCas9 благодаря новым конструкциям, которые способны распознавать различные последовательности PAM и демонстрируют высокую эффективность в клетках млекопитающих [33].

Таким образом, разнообразная коллекция вариантов Cas9 создала набор передовых технологий на основе CRISPR, которые выводят CRISPR-терапию за пределы стандартного редактирования с помощью CRISPR-Cas9 и открывают новые возможности для лечения множества заболеваний.

Редактирование оснований

Редактирование оснований (PO) было впервые описано в 2016 г. как инструмент CRISPR, позволяющий точно редактировать отдельные нуклеотиды без образования DSB [29]. Вместо использования шаблона для восстановления системы PO применяют ферменты дезаминазы, соединенные с nCas9 RNP, чтобы напрямую изменять нуклеозиды путем удаления аминогруппы и стимулирования замены целевых пар оснований. В отличие от традиционного редактирования с использованием CRISPR-Cas9, системы PO обладают значительным потенциалом для лечения генетических мутаций, вызывающих заболевания, посредством механизмов доминантно-негативной реакции, гаплонедостаточности и потери функции.

Существует два основных класса PO: редакторы цитозинового оснований (CBE, cytosine base editor) и редакторы аденинового оснований (ABE, adenine base editor). CBE модифицируют цитозины (C) в урацилы (U), тогда как ABE модифицируют аденины (A) в инозины (I) [29, 34]. После спаривания или репликации ДНК промежуточные базы U и I преобразуются в тимин (T) и гуанин (G) соответственно, что завершает переход от C/G к T/A для CBE и от A/T к G/C для ABE.

Кроме того, CBE II поколения дополнительно используют домен ингибитора урацилгликозилазы (UGI), который тандемно соединен с nCas9, чтобы предотвратить нежелательное восстановление парок C к T. Пока-

зано, что эта модификация увеличивает среднюю эффективность редактирования в три раза [29].

РО предлагает уникальные возможности для редактирования генома, отличающиеся от традиционных RNP Cas9. Это создает перспективы для применения различных стратегий редактирования. Например, ABE-max – это новейшая версия ABE, который обладает узким окном редактирования, охватывающим позиции протоспейсера с 4 по 7. Это позволяет целенаправленно дезаминировать аденины, что особенно важно в случаях, когда другие аденины находятся поблизости от области протоспейсера [35]. Недавно также было продолжено направление исследования, касающееся эволюции дезаминаз с использованием фагов. Эти достижения подчеркивают гибкость и потенциал технологий РО для более точного и эффективного редактирования генома, что может открыть новые горизонты в коррекции генетических мутаций и разработке методов лечения ССЗ.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNV, Single Nucleotide Variant) играет важную роль в патогенезе ССЗ, что делает РО привлекательной стратегией для их лечения [36]. В частности, аминокислотные замены в белках саркомеров часто приводят к мышечной дисфункции и заболеваниям сердца. Например, мутация R403Q в β -миозине (MYH7) является известной причиной ГКМП, так как патогенный вариант заменяет остаток G на A, изменяя кодон 403 [37]. Несколько исследований продемонстрировали способность ABE точно корректировать патогенный A обратно на G в мышечных моделях R403Q, что предотвращает возникновение ГКМП [38, 39]. Хотя остается неясным, может ли эта стратегия обратить вспять уже существующие изменения кардиомиоцитов, возникающие при ГКМП, данные концептуальные исследования подтверждают эффективность РО как профилактического средства для лечения ССЗ, обусловленных аминокислотными заменами, при этом риск генотоксичности снижается благодаря минимальному образованию DSB и indel.

Хотя SNV могут приводить к аминокислотным заменам, они также могут вызывать другие виды мутаций, такие как преждевременные стоп-кодоны (PTC, premature stopcodons). Известно, что многие PTC, часто встречающиеся в генах, связанных с саркомерами, повреждают сердце и другие ткани, что способствует развитию ССЗ. Например, варианты усечения в гене MYBPC3, вызывающие ГКМП, могут привести к гаплонедостаточности MYBPC3 в кардиомиоцитах [40]. В недавнем исследовании сообщалось о разработке системы редактирования, способной воздействовать на вариант MYBPC3 PTC и предотвращать развитие ГКМП на мышечных моделях [40].

SNV могут также приводить к пропуску экзонов, явлению, которое, по оценкам, является причиной 70% случаев мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). Эта болезнь вызвана патогенными мутациями в гене DMD (Dystrophin) и характеризуется дисфункцией миоцитов, что в конечном итоге приводит к преждевременной

смерти [41]. Для исправления рамки считывания мутированного гена DMD была разработана система редактирования Cas9, однако по причине неожиданных indel остаются опасения по поводу генотоксичности при использовании этого метода. В последнее время технологии ABE применяются для преодоления этих ограничений, позволяя вернуть рамку считывания гена DMD и восстанавливая его экспрессию, при этом избегая образования DSB [42].

Введение ABE внутривенно мышам с мутацией, вызывающей пропуск экзонов в DMD, частично восстановило уровень дистрофина в сердце и скелетной мышце. Это сопровождалось значительными улучшениями функционирования мышц, которые сохранялись как минимум в течение 10 мес после введения, что дополнительно подтверждает эффективность стратегий РО как терапевтических инструментов с потенциалом для постоянной коррекции ранее недоступных мутаций, вызывающих ССЗ [42].

Хотя методы редактирования оснований могут быть использованы для лечения генетических мутаций, приобретенные ССЗ также могут быть подвержены терапии с использованием геномного редактирования. Например, была разработана система редактирования оснований, нацеленная на патологические сигнальные пути, характерные для приобретенных форм ССЗ, таких как инфаркт миокарда. Центральным компонентом этих сигнальных путей и ключевым регулятором гомеостаза сердца является Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II δ (CaMKII δ) [43]. Гиперактивация CaMKII δ происходит за счет фосфорилирования двух соседних остатков метионина. Преобразование этих двух остатков метионина в валины с использованием ABE *in vivo* ингибировало гиперактивацию и обеспечивало кардиопротекцию на фоне ишемии–реперфузии [43]. Этот креативный подход к воздействию на сигнальный путь, связанный с ишемическим повреждением, демонстрирует потенциал инструментов на основе CRISPR для лечения приобретенных форм ССЗ. В будущем стратегии редактирования оснований, вероятно, будут адаптированы для нацеливания на сигнальные пути, участвующие в других распространенных формах ССЗ, связанных с аналогичными факторами риска и клеточными сигнальными путями.

Праймированное редактирование генома

Ранние технологии РО ограничиваются заместительными изменениями пар оснований, которые возникают в результате дезаминирования, что составляет лишь 2 из 12 возможных изменений в ДНК. Несмотря на недавнее расширение возможностей технологии РО, включающее трансверсии C в G, по-прежнему остаются значительные ограничения в редактировании [44]. Однако технологии праймированного редактирования генома (PE, Prime Editors) преодолевают эти ограничения, позволяя осуществлять все возможные замены пар оснований, а также вводить специфические вставки и удаления до примерно 44 и 80 пар оснований соответ-

ственно [30]. Как и PO, PE работают без образования DSB. В данном случае pCas9 снова выступает в роли каркаса, соединяясь с доменом обратной транскриптазы, что и обеспечивает характерную универсальность PE. Намеченная мутация закодирована в направляющей PE РНК (pegRNA, prime editing guide RNA), с которой обратная транскриптаза считывает и синтезирует необходимое редактирование [30]. pCas9 помечает место вставки путем создания надреза в одноцепочечной ДНК. Совместно координируя действия этих трех компонентов, технологии PE могут производить сложные изменения с высокой специфичностью, сопоставимой с CRISPR-Cas HDR, но с безопасностью, характерной для PO, представляя собой значительное дополнение к арсеналу CRISPR-Cas9.

На сегодняшний день существует множество модернизированных версий оригинальной системы PE, каждая из которых улучшает и расширяет возможности своих предшественников. Размер, последовательность PAM, окно редактирования и активность обратной транскриптазы были модифицированы для повышения эффективности, стабильности и экспрессии [45]. Тем не менее, несмотря на обширные улучшения, PE по-прежнему ограничены относительно низкой эффективностью по сравнению с технологиями PO, что сдерживает функциональность PE для лечения ССЗ [46]. Для иллюстрации этого факта PE были сопоставлены с PO в качестве методов коррекции патогенных мутаций в гене RBM20, вызывающих ДКМП, с использованием клеточных и животных моделей [46]. В то время как PO корректировали 66% мутаций *in vivo* с заметными улучшениями в сердечно-сосудистой функции, терапия PE корректировала всего 40% мутаций в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека (hiPSC, Human Induced Pluripotent Stem Cells) и впоследствии исследование не продолжалось *in vivo* [46].

Кроме того, могут существовать тканеспецифические ограничения для технологий PE, поскольку недавно сообщалось, что в сердце снижена возможность к редактированию в пять раз по сравнению с печенью и мозгом [47]. В итоге, хотя технологии PE увеличивают разнообразие типов редактирования, остаются ключевые ограничения, особенно в отношении эффективности редактирования генома сердца, которые необходимо преодолеть для ускорения внедрения PE в клиническую практику для терапии ССЗ.

Регулирование экспрессии генов с помощью CRISPR

Технологии CRISPR могут управлять функциями генома без непосредственного изменения его последовательности. Например, dCas9, связанный с эпигенетическими эффектными доменами, способен обеспечивать селективное метилирование и деметилирование ДНК, ацетилирование и деацетилирование гистонов, а также прямую активацию или подавление транскрипции [48–51]. С помощью sgRNA можно рекрутировать эффекторные домены, что позволяет непосредственно

активировать (CRISPRa) или ингибировать (CRISPRi) транскрипцию целевых генов. Эти технологии CRISPRa/i обладают потенциалом для коррекции дисфункциональной регуляции генов, что является характерным признаком многих ССЗ и основной причиной наследственных заболеваний, связанных с гаплонедостаточностью.

Современные варианты CRISPRa/i предлагают широкий диапазон возможностей для активации и подавления генов [52, 53]. Например, dCas9-VPR был разработан для CRISPRa через слияние dCas9 с синтетическим трехсторонним активаторным доменом, включающим VP64, p65 и Rta. Это значительно увеличивает уровень активации генов в различных типах клеток, включая кардиомиоциты [52, 20]. В свою очередь, CRISPRi теперь использует домен KRAB (Krüppel-associated box) для рекрутирования комплекса, формирующего гетерохроматин, что приводит к надежному подавлению генов через модификацию гистонов [53].

Благодаря этим улучшениям технологии CRISPRa/i открывают новые возможности для динамической настройки экспрессии генов, что значительно расширяет их потенциал в качестве терапевтического инструмента.

По сравнению с традиционными трансгенными подходами, CRISPRa обладает рядом уникальных преимуществ. Например, избыточная экспрессия трансгенов может быть ограничена из-за размера векторов доставки, таких как аденоассоциированные вирусы (AAV, Adeno-associated dependoparvovirus A), которые не могут переносить большие гены [54]. В то же время было показано, что CRISPR эффективно работает с очень крупными генами [20]. Кроме того, активируя эндогенные локусы, CRISPR позволяет лучше сохранять физиологическую регуляцию экспрессии генов, избегая токсичных уровней сверхэкспрессии и нарушения регуляторных путей, контролируемых нетранслируемыми участками. Напротив, трансгенные конструкции, доставляемые с помощью AAV, которые могут содержать множество копий генов на клетку, обходят эти ограничения и часто используют неродные регуляторные последовательности, что может увеличивать токсичность.

Однако, как и стратегии замены генов, CRISPRa/i может столкнуться с ограничениями, связанными с необходимостью поддерживать постоянную экспрессию для обеспечения терапевтической эффективности. Это может привести к токсичности из-за иммунного ответа при повторных введениях или даже к нецелевым эффектам.

Что касается клинического применения, то было продемонстрировано, что CRISPR способен устранять последствия мутаций, ассоциированных с ССЗ, действуя через механизмы гаплонедостаточности. Например, преждевременные усекающие мутации в гене TTN (Titin) являются одной из самых частых причин ДКМП, и, учитывая огромный размер гена TTN, он вряд ли подходит для современных стратегий замены генов.

Недавно была исследована активация транскрипции TTN с помощью конструкции dCas9-VPR на моделях кардиомиоцитов, полученных из hiPSC, имеющих патогенную мутацию в гене TTN [20]. Вектор RNP, содержащий dCas9-VPR, способен повышать уровень белка TTN, несмотря на его большой размер, за счет запрограммированного связывания как с промотором, так и с энхансерными элементами [20]. Исследования показали, что активация TTN устраняет сократительную дисфункцию и недостаточность саркомеров [20]. Эти результаты подтверждают гаплонедостаточность как важный механизм, способствующий развитию ДКМП, связанной с мутациями усечения TTN, и поддерживают использование CRISPRa как потенциального средства лечения распространенной формы сердечной недостаточности [20].

CRISPRa в кардиомиоцитах также демонстрирует свою эффективность *in vivo*, обеспечивая физиологически значимую активацию генов. Недавнее исследование показало трехкратное увеличение уровня белка MEF2D в сердце взрослых мышей с использованием dCas9-VPR, а также трехкратную активацию гена Klf15 [55]. Аналогичная активирующая система на основе dCas9 была применена *in vivo* для терапевтической регуляции дистрофина – белка, уровень которого обычно снижен при сердечной недостаточности [56]. Увеличение уровня дистрофина с помощью CRISPR значительно уменьшило смертность и предрасположенность к аритмиям в мышечной модели сердечной недостаточности с аортальным стенозом [56]. Эти исследования подтверждают способность CRISPRa точно активировать экспрессию целевых генов в сердце без явной токсичности и рекомендуют данный подход для дальнейшего развития и совершенствования в лечении ССЗ, особенно в случаях, когда генные мутации вызывают патологию через механизмы гаплонедостаточности.

Развитие технологий, основанных на CRISPR

Редактирование генома в широких масштабах. Неустойчивость генома может привести к крупным мутациям в масштабе килобазы, которые стимулируют развитие ССЗ [57]. Современные инструменты CRISPR, описанные выше, не могут надежно корректировать такие крупные генетические изменения безопасным и контролируемым образом, они способны вносить лишь относительно небольшие изменения в ДНК (~80 нуклеотидов для PE) [58]. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в технологии редактирования генома, которая позволяет безопасно и точно манипулировать большими последовательностями ДНК. Одним из решений является недавно разработанная система twin prime editing (twinPE), модификация традиционной технологии PE для облегчения интеграции последовательностей ДНК в масштабе гена, а также инверсии больших последовательностей [58]. Используя второй комплекс PEGRNA-nCas9, twinPE фиксирует область генома и синтезирует два комплементарных фрагмента ДНК *de novo*, которые гибридизуются,

чтобы полностью заменить эндогенную последовательность, расположенную по бокам, после репарации [58]. Сайт-специфичные интегразы, такие как Vxb1, в сочетании с этим методом позволяют осуществлять крупномасштабные вставки ДНК (5 т.п.н.) и инверсии (40 т.п.н.) в клетках человека в терапевтически значимых локусах, которые могут быть выполнены в неделящихся клетках, таких как кардиомиоциты [58].

Для расширения возможностей интеграции экзогенной ДНК, опосредованной CRISPR, была оптимизирована комбинация twinPE с интегразой Vxb1. Использование системы программируемого добавления с помощью сайт-специфичных целевых элементов (PASTE, Programmable addition via site-specific targeting elements) позволяет значительно улучшить интеграцию ДНК-груза, размер которого в шесть раз превышает тот, что доступен с помощью комбинации twinPE + Vxb1 [59].

Данное улучшение достигается за счет ковалентной связи фермента Vxb1 с комплексом, состоящим из Cas9 и обратной транскриптазы. Эта связь обеспечивает более эффективную интеграцию экзогенной ДНК в геном, позволяя достичь большей точности и стабильности в процессе редактирования.

Оптимизированная версия этой конструкции, известная как PASTE_{v3}, демонстрирует эффективность интеграции в диапазоне 10–20% *in vitro* при трансфекции матрицами размером от 1 до 36 тыс. нуклеотидов в локусах β-актина (ACTB) и ламина B1 (LMNB1) [59]. Это открывает новые горизонты для применений в генной терапии, позволяя интегрировать большие фрагменты ДНК и улучшая возможность лечения различных генетических заболеваний.

Стратегии доставки с использованием технологии CRISPR

С момента открытия технологии CRISPR-Cas9 было предложено множество стратегий доставки, специально нацеленных на сердце. Тем не менее на сегодняшний день остаются значительные пробелы в наших знаниях и возможностях в этой области. Исследователи продолжают искать идеальный вектор, который отвечал бы критериям безопасности и эффективности в качестве терапевтического средства для редактирования генома.

В ходе этого поиска было разработано и протестировано множество различных стратегий доставки, направленных как на сердце, так и на другие органы. Эти технологии могут включать вирусные векторы, такие как аденовирусы и аденозиновые вирусы, а также невирусные методы, включая липидные наноносители и полимерные системы. Каждый подход имеет свои преимущества и недостатки, и необходимые характеристики нескольких векторов остаются не до конца удовлетворительными, что делает их менее эффективными для клинических приложений.

При этом своей целью исследователи ставят устранение сохраняющихся ограничений, таких как низкая

трансфекционная эффективность, необходимость разработки специфичных для тканей методов доставки и избегание иммунного ответа на введенные векторы. Успешное преодоление этих барьеров может значительно продвинуть технологии редактирования генома к клиническому применению, особенно в кардиологии и других областях медицины.

Аденоассоциированные вирусы. AAV в настоящее время считаются одним из наиболее перспективных методов доставки CRISPR-терапии в сердечную мышцу и сердечно-сосудистую систему. Потенциал AAV для лечения ССЗ был признан еще в 2009 г., когда была предпринята первая попытка использования внутрикоронарной инфузии AAV для доставки SERCA2a пациентам с сердечной недостаточностью [60].

AAV представляют собой небольшие вирусы (диаметром 20–22 нм), не обладающие оболочкой и содержащие примерно 4,7 тыс. пар оснований одноцепочечной ДНК. Они обладают множеством качеств, делающих их привлекательными кандидатами для генной терапии [54]. В частности, AAV не являются патогенными для человека и способны доставлять свое генетическое содержимое в ядро как обычных, так и специализированных клеток млекопитающих в виде стабильной эписомы [61].

Кроме того, AAV, используемые в клинических условиях, подвергаются инженерной модификации, которая включает в себя мутации, повышающие безопасность векторов. Эти модификации делают AAV неспособными к репликации и значительно снижают риск потенциально опасной интеграции в геном хозяина [62]. Таким образом, AAV представляют собой многообещающий инструмент для эффективной и безопасной доставки CRISPR-терапии, что открывает новые возможности для лечения различных ССЗ.

Структурные вариации капсидных белков на поверхности AAV играют ключевую роль в их тропности и эффективности инфицирования различных типов клеток. Это позволяет клиницистам целенаправленно воздействовать на определенные органы с помощью AAV, даже при системном использовании. Направленная эволюция капсидных белков дополнительно повысила специфичность и эффективность доставки, например, создав капсид MuoAAV, который улучшает нацеливание именно на сердце и скелетные мышцы [63].

Кроме того, кардиоспецифичные промоторы и регуляторные элементы могут быть использованы для контроля точной экспрессии компонентов CRISPR, что позволяет минимизировать нежелательные эффекты. Однако утечка экспрессии остается областью беспокойства для этих векторов, особенно в печени, где экспрессия может приводить к непредсказуемым последствиям [64].

Основным недостатком AAV является его небольшой размер, примерно 4,7 Кбайт. При этом размер одного SpCas9 составляет около 4,1 Кбайт, что занимает около 87% всего отведенного пространства в AAV. Это делает включение дополнительных белковых доменов, про-

торов или sgRNA, необходимых для успешного редактирования генома, чрезвычайно сложной задачей [65]. Таким образом, преодоление этого ограничения является важной задачей для дальнейшего развития AAV как платформы для доставки CRISPR-терапии.

Двухвекторная система AAV. Чтобы преодолеть ограничения по размеру векторов, связанных с доставкой CRISPR-компонентов, можно использовать несколько базовых плазмидных векторов (БПВ). Это часто достигается путем распределения функций: одной векторной системе назначается полная эндонуклеаза, а другой – sgRNA. Однако в некоторых случаях Cas-слиятые белки, такие как те, которые используются в PO, PE и CRISPRa/i, по-прежнему превышают допустимые пределы упаковки [66].

Чтобы решить эту проблему, часто применяется технология расщепления интеина. Эта технология позволяет воссоздавать отдельные пептиды, полученные из различных вирусных частиц, в единый белок без образования «шрамов». Амино- и карбоксильные концевые фрагменты интеина генетически закодированы в соответствующих частях конструкций слитых белков Cas9. После тандемного инфицирования интеинпептиды способствуют транс-сплайсингу белка, соединяя связанные пептиды с помощью пептидной связи, формируя функциональный комплекс Cas9. Этот метод был успешно применен для коррекции патогенной мутации MYH7 R403Q у мышей, которая известна как вызывающая ГКМП [38, 40, 43].

Одновекторная система AAV. Несмотря на то что методы лечения, разработанные на основе двухвекторных систем, демонстрируют свои преимущества в лабораторных условиях, они имеют ряд ограничений. Например, необходимость разделения конструкции на два AAV приводит к удвоению дозы вируса, необходимого для достижения сопоставимых уровней экспрессии генов. Это может вызвать дозозависимые иммунные реакции. Кроме того, многовекторные подходы подвержены неэффективному редактированию, что связано со снижением скорости клеточной трансдукции и неэффективной активностью рекомбинации интеина.

В противовес этому, компактные эндонуклеазы позволяют упаковать sgRNA и даже другие компоненты, такие как дезаминазы, в единый вектор, что позволяет избежать ограничения по размеру AAV. Такой подход гарантирует, что каждая клетка, получающая даже один вирус, содержит все необходимые компоненты для редактирования, что повышает эффективность по сравнению с двухвекторными системами. Например, недавно меньшая по размеру эндонуклеаза Cas9 из *Staphylococcus aureus* (SaCas9), упакованная в систему AAV с одним вектором, успешно восстановила уровни сердечного дистрофина до 48% от уровня дикого типа в мышечной модели мышечной дистрофии Дюшенна, улучшив мышечную функцию даже при создании всего 8–12% от общего количества остаточных веществ [9].

Тем не менее многие альтернативные эндонуклеазы демонстрируют низкую активность у млекопитающих,

и продолжается активная работа по оптимизации этих альтернатив Cas9 для использования *in vivo*. Целью этой работы является внедрение преимуществ одновекторных систем AAV в клиническую практику, что представляется многообещающим направлением в области генной терапии [67].

Липидные наночастицы. Липидные наночастицы (ЛНЧ) представляют собой альтернативу AAV в качестве системы доставки CRISPR-терапии. Хотя AAV остаются ведущей системой доставки, существует ряд ограничений, таких как высокая стоимость, потенциальные проблемы безопасности, связанные с длительной экспрессией их содержимого, а также вопросы, касающиеся дозировки и иммуногенности. ЛНЧ предлагают ряд преимуществ как синтетические переносчики, поскольку они не подвержены ограничениям, наложенным биологическими процессами, и могут быть разработаны для упаковки крупногабаритных молекул, что расширяет возможности редактирования генома с помощью CRISPR.

ЛНЧ могут быть использованы для транспортировки различных форм, таких как белки и мРНК, что позволяет реализовать временную экспрессию *in vivo* и минимизировать токсичность, связанную с мутагенезом вне мишени или длительной экспрессией. Кроме того, ЛНЧ имеют меньшее иммуностимулирующее действие по сравнению с вирусами, что дает возможность вводить их последовательно в соответствии с индивидуальными планами лечения [61].

Иммунологическая безопасность является критически важным аспектом, поскольку недавнее применение AAV для лечения мышечной дистрофии Дюшенна привело к смерти пациента, предположительно, из-за врожденных иммунных реакций на AAV вектор [62]. Этот инцидент подчеркивает необходимость разработки более безопасных и эффективных методов доставки, таких как ЛНЧ, для минования связанных рисков и улучшения результатов терапии.

Использование ЛНЧ, нацеленных на сердце, до настоящего времени ограничено из-за недостаточной тропности и склонности к накоплению в печени. Эта характерная структура поверхности липопротеинов создает проблемы при разработке терапии, направленной на коррекцию повреждений сердечной мышцы [63]. Для решения данной проблемы исследователи экспериментируют с различными химическими свойствами липидной поверхности в попытках не только уменьшить пассивное накопление в печени, но и разработать подходы, обеспечивающие специфический тропизм для различных типов клеток [64].

Например, концепция селективных ЛНЧ, нацеленных на органы (SORT, selective organ targeting), была успешно применена для систематической доставки CRISPR-терапии в легкие *in vivo* [64]. Однако использование данного метода для достижения доставки компонентов CRISPR в сердечную ткань еще не продемонстрировано, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области. Улучшение таргет-

ной доставки к сердцу станет важным шагом в направлении разработки эффективных терапий для различных ССЗ.

Несмотря на ограниченный тропизм, ЛНЧ в их текущей форме уже способны оказывать положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, воздействуя на факторы, секретируемые печенью. Одним из примеров успешной доставки через ЛНЧ является удаление PCSK9, который проводится с помощью опосредованного сайтом сплайсинга удержания РТС, расположенного в интроне 1 гена PCSK9 [65]. Этот подход продемонстрировал свою эффективность как на мышах, так и на приматах, и в настоящее время проходит клинические испытания для пациентов с ишемической болезнью сердца и гиперхолестеринемией [65].

Тем не менее, несмотря на перспективность ЛНЧ как метода для CRISPR-терапии, прежде чем они смогут найти более широкое применение в клинической практике в области ССЗ, необходимо провести оптимизацию для повышения их эффективности при очень низкой частоте сердечных сокращений. Это требует дальнейших исследований для улучшения специфичности и эффективности доставки терапевтических агентов непосредственно в сердечную ткань и обеспечения их безопасного и эффективного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Заключение

Методы лечения на основе CRISPR представляют собой революционную технологию, обладающую беспрецедентной способностью детально контролировать последовательности и активность человеческого генома. Эта уникальная перспектива становится особенно важной в свете множества ССЗ, которые продолжают оставаться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном мире. Научные достижения в области CRISPR открывают новые горизонты для создания целенаправленных и эффективных методов лечения, способных изменить жизнь миллионов людей.

На сегодняшний день быстро развивающийся инструмент CRISPR успешно внедряется в клиническую практику благодаря множеству обнадеживающих успехов, достигнутых в лабораториях фундаментальных исследований и в ходе доклинических испытаний. Эти достижения дают надежду на то, что сложные и долгосрочные проблемы ССЗ смогут быть решены с помощью инновационных подходов, основанных на редактировании генома, что создает новую эру в медицине.

Тем не менее перед тем как терапия, опосредованная CRISPR, станет повсеместной в клинической практике, необходимо преодолеть ряд значительных ограничений. Вопросы, касающиеся доставки терапевтических агентов, их эффективности и потенциальной токсичности, особенно в долгосрочной перспективе, требуют тщательного рассмотрения. Успешная реализация мощного потенциала этой уникальной технологии тре-

бует систематического подхода к оптимизации существующих методов доставки, что позволит минимизировать риски побочных эффектов и обеспечить длительную эффективность лечения.

Таким образом, преодоление этих вызовов становится краеугольным камнем для широкого внедрения CRISPR-терапии в клиническую практику. Мир науки и медицины находится на пороге великого открытия, и с каждым шагом вперед мы приближаемся к превраще-

нию этой многообещающей технологии в реальный инструмент, способный изменить методы лечения ССЗ. Это путь, полный надежд и возможностей, который может, в конечном счете, привести к снижению заболеваемости и улучшению качества жизни для миллионов пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs) 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатъева В.И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5521. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5521
Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Ignatieva V.I. et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5521. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5521 (in Russian).
- Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4-13. DOI:10.18087/cardio.2024.1.n2636
Pogosova N.V., Boytsov S.A. Preventive Cardiology 2024: State of Problem Perspectives of Development. *Kardiologiya*. 2024;64(1):4-13. DOI:10.18087/cardio.2024.1.n2636 (in Russian).
- Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощенко Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242
Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242 (in Russian).
- Намиот Е.Д., Кузнецова В.С., Куставинова Е.В., Карташкина Н.Л. Перспективы использования системы CRISPR/Cas9 для лечения и моделирования сердечно-сосудистых заболеваний (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021; 9(2): 213-25. DOI: 10.37482/2687-1491-Z059
Namiot E.D., Kuznetsova V.S., Kustina E.V., Kartokina N.L. Experts on the use of the CRISPR/Cas9 system for the treatment and modeling of cardio-Juror (review). *Journal of Biomedical Research*. 2021; 9(2): 213-225. DOI: 10.37482/2687-1491-Z059 (in Russian).
- Колбин А.С., Гомон Ю.М. Перспективы применения системы CRISPR/Cas9 с позиции клинической фармакологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(2):7-15. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-2-7-15
Kolbin A.S., Gomon Yu.M. The use of the CRISPR/Cas9 system from the perspective of clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(2):7-15. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-2-7-15 (in Russian).
- Затеишиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):463-6.
Zateyshchikov D.A., Favorova O.O., Chumakova O.S. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2022;94(4):463-6. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201467 (in Russian).
- Пестрикова А.А. Правовые и этические нормы редактирования генома человека. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения*. 2021;17(5):37-51. DOI: 10.12737/jflcl.2021.052
Pestrikova A. A. Analysis of Legal and Ethical Standards in the Field of Human Gene Editing. *Journal of Foreign Legislation and Comparative Law*. 2021;17(5):37-51. DOI: 10.12737/jflcl.2021.052 (in Russian).
- Zhang Y, Nishiyama T, Li H et al. A consolidated AAV system for single-cut CRISPR correction of a common Duchenne muscular dystrophy mutation. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021;22:122-32. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.05.014
- Gier RA, Budinich KA, Evitt NH et al. High-performance CRISPR-Cas12a genome editing for combinatorial genetic screening. *Nat Commun* 2020;11(1):3455. DOI: 10.1038/s41467-020-17209-1
- Sun W, Wang J, Hu Q et al. CRISPR-Cas12a delivery by DNA-mediated bioresponsive editing for cholesterol regulation. *Sci Adv* 2020;6(21):eaba2983. DOI: 10.1126/sciadv.aba2983
- Cebrian-Serrano A, Davies B. CRISPR-Cas orthologues and variants: optimizing the repertoire, specificity and delivery of genome engineering tools. *Mamm Genome* 2017;28(7-8):247-61. DOI: 10.1007/s00335-017-9697-4
- Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA. *Science* 2008;322(5909):1843-5. DOI: 10.1126/science.1165771
- Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014;346(6213):1258096. DOI: 10.1126/science.1258096
- Zhang LP, Nie YH, Tang T et al. Analysis of Nonhomologous End Joining and Homologous Recombination Efficiency in HEK-293T Cells using GFP Based Reporter Systems. *J Vis Exp* 2024;(204). DOI: 10.3791/66501
- Popp MW, Maquat LE. Leveraging Rules of Nonsense-Mediated mRNA Decay for Genome Engineering and Personalized Medicine. *Cell* 2016;165(6):1319-22. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.053
- Ma X, Chen C, Veevers J et al. CRISPR/Cas9-mediated gene manipulation to create single-amino-acid-substituted and floxed mice with a cloning-free method. *Sci Rep* 2017;7:42244. DOI: 10.1038/srep42244
- Papathanasiou S, Markoulaki S, Blaine LJ et al. Whole chromosome loss and genomic instability in mouse embryos after CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Commun* 2021;12(1):5855. DOI: 10.1038/s41467-021-26097-y
- Steczina S, Mohran S, Bailey LRJ et al. MYBPC3-c.772G>A mutation results in haploinsufficiency and altered myosin cycling kinetics in a patient induced stem cell derived cardiomyocyte model of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2024;191:27-39. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2024.04.010
- Ghahremani S, Kanwal A, Pettinato A et al. CRISPR Activation Reverses Haploinsufficiency and Functional Deficits Caused by *TTN* Truncation Variants. *Circulation* 2024;149(16):1285-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063972
- Gillmore JD, Gane E, Taubel J et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(6):493-502. DOI: 10.1056/NEJMoa2107454
- Yee AW, Aldeghi M, Blakeley MP et al. A molecular mechanism for transthyretin amyloidogenesis. *Nat Commun* 2019;10(1):925. DOI: 10.1038/s41467-019-08609-z
- Чумакова О.С., Насонова С.Н., Фролова Ю.В. и др. Редкий вариант в гене TTR (p.E112K) ассоциирован с развитием системного амилоидоза и новым симптомом – гиперемией кожи в ответ на прием этанола: сегрегационный анализ в семье и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2023;95(4):335-40. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202160
Chumakova O.S., Nasonova S.N., Frolova Y.V. et al. A rare variant in the TTR gene (p.E112K) is associated with systemic amyloidosis and a new symptom – skin hyperemia in response to ethanol intake: family segregation analysis, literature review, and a clinical case. Case report.

- Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(4):335-40. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202160 (in Russian).
24. Romano R, Ghahremani S, Zimmerman T et al. Reading Frame Repair of *TTN* Truncation Variants Restores Titin Quantity and Functions. *Circulation* 2022;145(3):194-205. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049997
 25. Yutzey KE. Cardiomyocyte Proliferation: Teaching an Old Dogma New Tricks. *Circ Res* 2017;120(4):627-9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310058
 26. Wang L, Wang P, Liu Y et al. The HpSGNi system: A compact approach for genetic suppression without sequence limitation in *Escherichia coli*. *J Biotechnol* 2024;379:18-24. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2023.11.004
 27. Wang Y, Feng YL, Liu Q et al. TREX2 enables efficient genome disruption mediated by paired CRISPR-Cas9 nickases that generate 3'-overhanging ends. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023;34:102072. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.102072
 28. Ran FA, Hsu PD, Wright J et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc* 2013;8(11):2281-308. DOI: 10.1038/nprot.2013.143
 29. Komor AC, Kim YB, Packer MS et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 2016;533(7603):420-4. DOI: 10.1038/nature17946
 30. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* 2019;576(7785):149-57. DOI: 10.1038/s41586-019-1711-4
 31. Tang L, Yang F, He X et al. Efficient cleavage resolves PAM preferences of CRISPR-Cas in human cells. *Cell Regen* 2019;8(2):44-50. DOI: 10.1016/j.cr.2019.08.002
 32. Miller SM, Wang T, Randolph PB et al. Continuous evolution of SpCas9 variants compatible with non-G PAMs. *Nat Biotechnol* 2020;38(4):471-81. DOI: 10.1038/s41587-020-0412-8
 33. Hu JH, Miller SM, Geurts MH et al. Evolved Cas9 variants with broad PAM compatibility and high DNA specificity. *Nature* 2018;556(7699):57-63. DOI: 10.1038/nature26155
 34. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA et al. Programmable base editing of AT to GC in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017;551(7681):464-71. DOI: 10.1038/nature24644
 35. Koblan LW, Doman JL, Wilson C et al. Improving cytidine and adenine base editors by expression optimization and ancestral reconstruction. *Nat Biotechnol* 2018;36(9):843-6. DOI: 10.1038/nbt.4172
 36. Pettinato AM, Ladha FA, Mellert DJ et al. Development of a Cardiac Sarcomere Functional Genomics Platform to Enable Scalable Interrogation of Human *TNN2* Variants. *Circulation* 2020;142(23):2262-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047999
 37. Hartman JJ, Hwee DT, Robert-Paganin J et al. Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Cardiovasc Res* 2024;3(8):1003-16. DOI: 10.1038/s44161-024-00505-0
 38. Chai AC, Cui M, Chemello F et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice. *Nat Med* 2023;29(2):401-11. DOI: 10.1038/s41591-022-02176-5
 39. Reichart D, Newby GA, Wakimoto H et al. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Nat Med* 2023;29(2):412-21. DOI: 10.1038/s41591-022-02190-7
 40. Wu S, Yang P, Geng Z et al. Base editing effectively prevents early-onset severe cardiomyopathy in *Mybpc3* mutant mice. *Cell Res* 2024;34(4):327-30. DOI: 10.1038/s41422-024-00930-7
 41. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Опыт применения терапии пропуском экзона 45 у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. *Медицинская генетика.* 2024;23(1):19-25. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.19-25
 - Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Experience with exon 45 skipping therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medical Genetics.* 2024;23(1):19-25. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.19-25 (in Russian).
 42. Lin J, Jin M, Yang D et al. Adenine base editing-mediated exon skipping restores dystrophin in humanized Duchenne mouse model. *Nat Commun* 2024;15(1):5927. DOI: 10.1038/s41467-024-50340-x
 43. Lebek S, Chemello F, Caravia XM et al. Ablation of CaMKII δ oxidation by CRISPR-Cas9 base editing as a therapy for cardiac disease. *Science* 2023;379(6628):179-85. DOI: 10.1126/science.ade1105
 44. Kurt IC, Zhou R, Iyer S et al. CRISPR C-to-G base editors for inducing targeted DNA transversions in human cells. *Nat Biotechnol* 2021;39(1):41-6. DOI: 10.1038/s41587-020-0609-x
 45. Chen PJ, Liu DR. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet* 2023;24(3):161-77. DOI: 10.1038/s41576-022-00541-1
 46. Nishiyama T, Zhang Y, Cui M et al. Precise genomic editing of pathogenic mutations in *RBM20* rescues dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med* 2022;14(672):eade1633. DOI: 10.1126/scitranslmed.ade1633
 47. Davis JR, Banskota S, Levy JM et al. Efficient prime editing in mouse brain, liver and heart with dual AAVs. *Nat Biotechnol* 2024;42(2):253-64. DOI: 10.1038/s41587-023-01758-z
 48. Gjaltema RAF, Goubert D, Huisman C et al. KRAB-Induced Heterochromatin Effectively Silences *PLOD2* Gene Expression in Somatic Cells and is Resilient to TGF β 1 Activation. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3634. DOI: 10.3390/ijms21103634
 49. Nuñez JK, Chen J, Pommier GC et al. Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. *Cell* 2021;184(9):2503-19.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.025
 50. Kwon DY, Zhao YT, Lamonica JM, Zhou Z. Locus-specific histone deacetylation using a synthetic CRISPR-Cas9-based HDAC. *Nat Commun* 2017;8:15315. DOI: 10.1038/ncomms15315
 51. Wen X, Han M, Hosoya M et al. Identification of BRAF Inhibitor Resistance-associated lncRNAs Using Genome-scale CRISPR-Cas9 Transcriptional Activation Screening. *Anticancer Res* 2024;44(6):2349-58. DOI: 10.21873/anticancer.17042
 52. Chavez A, Scheiman J, Vora S et al. Highly efficient Cas9-mediated transcriptional programming. *Nat Methods* 2015;12(4):326-8. DOI: 10.1038/nmeth
 53. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell* 2013;154(2):442-51. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
 54. Drouin LM, Agbandje-McKenna M. Adeno-associated virus structural biology as a tool in vector development. *Future Virol* 2013;8(12):1183-99. DOI: 10.2217/fvl.13.112
 55. Schoger E, Carroll KJ, Iyer LM et al. CRISPR-Mediated Activation of Endogenous Gene Expression in the Postnatal Heart. *Circ Res* 2020;126(1):6-24. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314522
 56. Zhang R, Liu J, Xue G et al. Forced activation of dystrophin transcription by CRISPR/dCas9 reduced arrhythmia susceptibility via restoring membrane Nav1.5 distribution. *Gene Ther* 2023;30(1-2):142-9. DOI: 10.1038/s41434-022-00348-z
 57. Cirino AL, Cuddy S, Lakdawala NK. Deletion of entire *LMNA* gene as a cause of cardiomyopathy. *Heart Rhythm Case Rep* 2020;6(7):395-397. DOI: 10.1016/j.hrcr.2020.03.008
 58. Anzalone AV, Gao XD, Podracky CJ et al. Programmable deletion, replacement, integration and large DNA sequences with twin prime editing. *Nat Biotechnol* 2022;40(5):731-40. DOI: 10.1038/s41587-021-01133-w
 59. Yarnall MTN, Ioannidi EI, Schmitt-Ulms C et al. Drag-and-drop genome insertion of large sequences without double-strand DNA cleavage using CRISPR-directed integrases. *Nat Biotechnol* 2023;41(4):500-12. DOI: 10.1038/s41587-022-01527-4
 60. Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM et al; Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy In Cardiac Disease (CUPID) Trial Investigators. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. *J Card Fail* 2009;15(3):171-81. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.01.013
 61. Greig JA, Martins KM, Breton C et al. Integrated vector genomes may contribute to long-term expression in primate liver after AAV administration. *Nat Biotechnol* 2024;42(8):1232-42. DOI: 10.1038/s41587-023-01974-7
 62. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL 3rd, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs* 2017;31(4):317-34. DOI: 10.1007/s40259-017-0234-5
 63. Tabeordbar M, Lagerborg KA, Stanton A et al. Directed evolution of a family of AAV capsid variants enabling potent muscle-directed gene delivery across species. *Cell* 2021;184(19):4919-4938.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.028
 64. Hinderer C, Katz N, Buza EL et al. Severe Toxicity in Nonhuman Primates and Piglets Following High-Dose Intravenous Administration of an Adeno-Associated Virus Vector Expressing Human SMN. *Hum Gene Ther* 2018;29(3):285-298. DOI: 10.1089/hum.2018.015
 65. Kim E, Koo T, Park SW et al. In vivo genome editing with a small Cas9 orthologue derived from *Campylobacter jejuni*. *Nat Commun* 2017;8:14500. DOI: 10.1038/ncomms14500

66. Appleby JH, Zhou K, Volkman G, Liu XQ. Novel split intein for trans-splicing synthetic peptide onto C terminus of protein. *J Biol Chem* 2009;284(10):6194-9. DOI: 10.1074/jbc.M805474200
67. Ling X, Chang L, Chen H et al. Improving the efficiency of CRISPR-Cas12a-based genome editing with site-specific covalent Cas12a-crRNA conjugates. *Mol Cell* 2021;81(22):4747-4756.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.09.021
68. Kenjo E, Hozumi H, Makita Y et al. Low immunogenicity of LNP allows repeated administrations of CRISPR-Cas9 mRNA into skeletal muscle in mice. *Nat Commun* 2021;12(1):7101. DOI: 10.1038/s41467-021-26714-w
69. Palaz F. Death after High-Dose rAAV9 Gene Therapy in a Patient with Duchenne's Muscular Dystrophy. *N Engl J Med* 2023;389(23):2210-2211. DOI: 10.1056/NEJMc2312288.
70. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(2):101-24. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8
71. Wei T, Sun Y, Cheng Q et al. Lung SORT LNPs enable precise homology-directed repair mediated CRISPR/Cas genome correction in cystic fibrosis models. *Nat Commun* 2023;14(1):7322. DOI: 10.1038/s41467-023-42948-2
72. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature* 2021;593(7859):429-34. DOI: 10.1038/s41586-021-03534-y

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Грецова Татьяна Александровна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: bestielal@rambler.ru; ORCID: 0009-0007-4544-9193

Еникеев Дамир Ахметович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: enikeyev@mail.ru; SPIN-код: 4894-0744; AuthorID: 568207; ORCID: 0000-0001-6270-583X

Шайдуллина Эвелина Артуровна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: diipsyo60@gmail.com; ORCID: 0009-0005-2464-8981

Джанбекова Лиана Мурадovна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: mm.mumakova@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7785-3602

Карпелевич Валерия Сергеевна – студент, ФГБОУ ВО «РосУниМед». E-mail: ValeraKarpel@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0933-3437

Кужина Алсу Руслановна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kalsu301@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1541-9477

Магомедова Аллейс Ибрагимовна – студент, ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: agadadova01@gmail.com; ORCID: 0009-0000-3034-2237

Валеев Ильдар Рафисович – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ildar-valeev-01@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5381-7093

Гимранова Гульназ Саматовна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: gulnazikgimr10gmail.com; ORCID: 0009-0003-8308-8342

Саярова Лейсан Марсовна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: leysansayarova@gmail.com; ORCID: 0009-0000-5792-4747

Клавдиева Надежда Александровна – врач Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова города Москвы. E-mail: nadezdaklavd@gmail.com; ORCID: 0009-0005-3946-0789

Атаева Аминат Арсланбековна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: ataevaamina002@gmail.com; ORCID: 0009-0009-2783-3321

Салимова Натали Юнуовна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: natali_salimova_01@mail.ru; ORCID: 0009-0006-2846-7114

Меняшева Диана Рафаилевна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: menyasheva01@inbox.ru; ORCID: 0009-0008-9254-6313

Бердиев Бахром Мухаммадиевич – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: bakhrom_01@mail.ru; ORCID: 0009-0008-8992-925X

Поступила в редакцию: 26.11.2024

Поступила после рецензирования: 12.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana A. Gretseva – student, Rostov State Medical University. E-mail: bestielal@rambler.ru; ORCID: 0009-0007-4544-9193

Damir A. Enikeyev – Dr. Sci. (Med.), Prof. of the department of pathophysiology, Bashkir State Medical University. E-mail: enikeyev@mail.ru; SPIN: 4894-0744; AuthorID: 568207; ORCID: 0000-0001-6270-583X

Evelina A. Shaidullina – student, Bashkir State Medical University. E-mail: diipsyo60@gmail.com; ORCID: 0009-0005-2464-8981

Liana M. Djanbekova – student, Rostov State Medical University. E-mail: mm.mumakova@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7785-3602

Valeria S. Karpelevich – student, Russian Medical University. E-mail: ValeraKarpel@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0933-3437

Alsu R. Kuzhina – student, Bashkir State Medical University. E-mail: kalsu301@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1541-9477

Alleiss I. Magomedova – student, Kuban State Medical University. E-mail: agadadova01@gmail.com; ORCID: 0009-0000-3034-2237

Ildar R. Valeev – student, Bashkir State Medical University. E-mail: ildar-valeev-01@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5381-7093

Gulnaz S. Gimranova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: gulnazikgimr10gmail.com; ORCID: 0009-0003-8308-8342

Leysan M. Sayarova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: leysansayarova@gmail.com; ORCID: 0009-0000-5792-4747

Nadezhda A. Klavdieva – doctor, Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station in Moscow. E-mail: nadezdaklavd@gmail.com; ORCID: 0009-0005-3946-0789

Aminat A. Ataeva – student, Rostov State Medical University. E-mail: ataevaamina002@gmail.com; ORCID: 0009-0009-2783-3321

Natali Yu. Salimova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: natali_salimova_01@mail.ru; ORCID: 0009-0006-2846-7114

Diana R. Menyasheva – student, Bashkir State Medical University. E-mail: menyasheva01@inbox.ru; ORCID: 0009-0008-9254-6313

Bakhrom M. Berdiev – student, Bashkir State Medical University. E-mail: bakhrom_01@mail.ru; ORCID: 0009-0008-8992-925X

Received: 26.11.2024

Revised: 12.12.2024

Accepted: 19.12.2024



Стероидорезистентность при воспалительных заболеваниях кишечника: механизмы развития, тактика врача при выборе терапии для пациента

Л.В. Тарасова✉, Ю.В. Цыганова

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

✉tlarisagast18@mail.ru

Аннотация

Данный обзор освещает проблему стероидорезистентности в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Подробно описываются путь глюкокортикостероидов в организме человека, внегеномные и геномные эффекты препаратов. Проведен анализ и систематизированы возможные модели стероидорезистентности при воспалительных заболеваниях кишечника. Подчеркивается необходимость использования актуальных статистических данных при выборе препаратов для пациентов со стероидной резистентностью. Определено, что наиболее эффективным вариантом при подборе терапии в данном случае может выступать генно-инженерный биологический препарат устекинумаб.

Ключевые слова: стероидорезистентность, глюкокортикостероиды, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, устекинумаб.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Стероидорезистентность при воспалительных заболеваниях кишечника: механизмы развития, тактика врача при выборе терапии для пациента. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 41–44. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00548

Steroid resistance in inflammatory bowel diseases: mechanisms of development, physician's tactics in choosing therapy for a patient

Larisa V. Tarasova✉, Yulia V. Tsyganova

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

✉tlarisagast18@mail.ru

Abstract

This review highlights the problem of steroid resistance in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). The pathway of glucocorticosteroids in the human body, extragenomic and genomic effects of drugs are described in detail. The analysis and systematization of possible models of steroid resistance in IBD are carried out. The need to use current statistical data when choosing drugs for patients with steroid resistance is emphasized. It is determined that the most effective option for selecting therapy, in this case, may be the genetically engineered biological drug ustekinumab.

Key words: steroid resistance, glucocorticosteroids, inflammatory bowel diseases, biological therapy, ustekinumab.

For citation: Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Steroid resistance in inflammatory bowel diseases: mechanisms of development, physician's tactics in choosing therapy for a patient. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 41–44 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00548

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – широко распространенная проблема, требующая глубокого изучения в целях усовершенствования диагностического подхода и выбора максимально эффективных способов лечения. Средняя распространенность ВЗК в Европе составляет 505/100 тыс. населения для язвенного колита и 322/100 тыс. – для болезни Крона [1]. Распространенность и заболеваемость в Российской Федерации разнородна по регионам, зависит от характеристик среды проживания: так, в Московской области заболеваемость ВЗК оценивается в пределах 5,1/1 млн, распространенность – 60,7/100 тыс. [1], в Иркутске распространенность ВЗК составляет 74,9/100 тыс., в Республике Татарстан – 40/100 тыс. населения [1]. Средний показатель заболеваемости по РФ оценивается в пределах 4,1/100 тыс. населения для язвенного колита и 0,8/100 тыс. – для болезни Крона [2]. Ежегодный прирост заболеваемости составляет от 5 до 20 случаев

на 100 тыс. населения с устойчивой динамикой к увеличению (в 6 раз за последние 40 лет) [2].

Продолжительность и качество жизни пациента, прогноз для жизни, здоровья и трудоспособности в большей степени зависят от эффективности назначаемой терапии, ее побочных эффектов и стоимости. Согласно данным первого анализа национального Регистра ВЗК, при лечении ВЗК в РФ чаще всего используются стероиды (79,3% и 65% при язвенном колите и болезни Крона соответственно), за ними – препараты 5-аминосалициловой кислоты: в 47% при язвенном колите, 32,4% – при болезни Крона [1].

Таким образом, стероиды применяются у большинства пациентов с ВЗК. Действующими клиническими рекомендациями, одобренными научным советом Минздрава России, определено понятие стероидорезистентности, характеризующееся «отсутствием положительной динамики со стороны клинических и лабора-

торных показателей, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней в случае тяжелой атаки; в случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в течение 2 недель» [3].

При этом известно, что средняя частота гормонорезистентного язвенного колита колеблется от 9% до 16%, при болезни Крона резистентность к ГКС встречается у 16–20% [3]. При остром тяжелом язвенном колите стероидрезистентными являются от трети до половины (по разным данным) пациентов [5, 6]. Точная оценка риска стероидрезистентности у пациентов с тяжелым язвенным колитом имеет первостепенное значение, поскольку отсрочка начала экстренной терапии является признанным фактором, определяющим заболеваемость и смертность [7].

Для оценки возможных механизмов стероидрезистентности должен быть рассмотрен обмен ГКС в организме. ГКС, поступая в системный кровоток, связываются с двумя типами белков: с кортикостероидсвязывающим глобулином и с альбумином (в меньшей степени). Проникая внутрь клетки-мишени, ГКС связываются с альфа-изоформой специфических глюкокортикоидных внутриклеточных рецепторов (ГР). Важную роль здесь играют белки теплового шока (heat shock protein, Hsp90 и Hsp70), обеспечивающие высокое сродство рецептора к ГКС посредством поддержания оптимальной конформации гормонсвязывающего домена рецептора [8]. Внутри цитоплазмы может происходить связывание ГКС с местными плазматическими (возможно, и митохондриальными) вариантами ГР и реализация внегеномных эффектов ГКС [9]. Геномный эффект реализуется внутри ядра клетки. Воздействие соединения «ГКС+рецептор» на ДНК клетки, а именно, промоторный фрагмент стероид-отвечающего гена (глюкокортикоид-отвечающий элемент (glucocorticoid response element – GRE)), активаторный белок транскрипции (AP-1), ядерный фактор каппа В (NF-κB) регулирует активность транскрипции некоторых других генов [8]. Результатом данной последовательности действий будет являться экспрессия или супрессия мРНК, регуляция множественных сигнальных каскадов, в том числе убиквитин-зависимых, и синтеза белков и ферментов, реализующих клеточные эффекты [8].

Влияние на формирование стероидрезистентности могут иметь ряд факторов: возраст, пол, продолжительность заболевания, пребывание в стационаре, частота стула, сопутствующие инфекции (цитомегаловирусная инфекция – ЦМВ, *Clostridium difficile*), анамнез приема лекарств и внекишечные проявления, абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, С-реактивный белок, СОЭ и альбумина сыворотки крови, эндоскопические предикторы до начала лечения, включая шкалу Мейо,

оценку эндоскопического индекса тяжести, сужение просвета и ректальное сохранение [10].

С целью обобщения факторов, влияющих на ответ организма больного ВЗК на воздействие ГКС, определим вероятные модели стероидрезистентности.

1. Снижение абсорбции ГКС из желудочно-кишечного тракта (имеются исследования, отрицающие правомерность данной модели) [8].

2. Кахексия. Белковая недостаточность ведет к нарушению транспорта ГКС [11].

3. Уменьшение количества ГР (имеются исследования, отрицающие правомерность данной модели) [8].

4. Нарушение соотношения изоформ ГР (активна лишь альфа-форма, одна из трех возможных). Согласно ряду исследований, гиперэкспрессия изоформы глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) связана со стероидрезистентным заболеванием [12].

5. Мутация гена, кодирующего образование ГР (дополнительными симптомами будут являться выраженная артериальная гипертензия и увеличение выработки тестостерона). SLC7A5 был идентифицирован как репрезентативный ген, ассоциированный с резистентностью к глюкокортикоидной терапии [13]. Белок Twist1 (TW1) является ингибитором апоптоза и обладает иммунными регуляторными функциями, влияющими на развитие стероидрезистентности у пациентов с ВЗК [14].

6. Наличие гена множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistancy, MDR1). Увеличение доли Р-гликопротеида 170 «выводит» лекарственные препараты из клетки [8].

7. Конститутивная эпителиальная активация провоспалительных медиаторов, включая NF-κB, приводящая к ингибированию транскрипционной активности глюкокортикоидных рецепторов [15].

8. Важным посттрансляционным моментом в развитии ВЗК является модификация убиквитирования [16]. Убиквитин-конъюгирующий фермент (E2) I типа (UBE2W) активирует сигнальный путь NF-κB [17]. Соответственно, также может иметь значение в развитии устойчивых к воздействию ГКС состояний.

9. Роль ЦМВ в развитии стероидной резистентности. ЦМВ-инфекция увеличивает риск развития стероидной резистентности или зависимости ($p=0,002$ и отношение шансов = 3,147; $p=0,002$ и отношение шансов = 5,085 соответственно) [18, 19].

Установлено, что больные ВЗК с симптомами тревоги/депрессии имели более высокий риск развития стероидной резистентности и плохих исходов, связанных с ВЗК, что, по всей видимости, может быть связано со снижением экспрессии мРНК GR у пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством [20–22].

Стандартное лечение стероидрезистентных форм ВЗК заключается в назначении препаратов циклоспорин и инфликсимаб [23, 24]. Циклоспорин может быть более полезным, чем инфликсимаб, поскольку его действие не зависит от взаимодействия с белковыми молекулами

кулами и не будет теряться через воспаленный кишечник с повышенной проницаемостью стенки [23]. Около 11% пациентов со стероидзависимой формой иммуноопосредованного колита являются инфликсимаб-рефрактерными и нуждаются в дополнительных иммуносупрессивных препаратах [24].

В данном случае принципиально важным становится вопрос выживаемости пациентов при использовании тех или иных видов терапии. Выживаемость определяется как время от момента назначения генно-инженерных биологических препаратов до момента прекращения приема препарата или до момента переключения на другой препарат [1]. Самая высокая 2-летняя выживаемость отмечена для устекинумаба при болезни Крона (96%), для тофацитиниба – при язвенном колите (89,3%), для ведолизумаба – при язвенном колите и болезни Крона (92,5% и 88,4% соответственно) [1].

Устекинумаб представляет собой к-моноклональное антитело IgG1, направленное против общей субъединицы p40 интерлейкина-12 и интерлейкина-23, которые активируют Th1- и Th17-опосредованные иммун-

ные реакции соответственно. Доказана его эффективность при краткосрочной и долгосрочной эффективности устекинумаба как при сравнительно низкой активности заболевания, так и в течении умеренного и тяжелого язвенного колита [25]. Тактика врача при выборе препарата для лечения стероидорезистентных форм ВЗК с использованием устекинумаба является оправданной.

Заключение

Стероидорезистентность в терапии ВЗК является нередким явлением, требующим максимально быстрого и эффективного ответа со стороны врача. Тактика ведения пациента должна базироваться на таких статистических данных, как выживаемость, актуальных для данной популяции. Наиболее целесообразным вариантом при подборе терапии в данном случае представляется использование генно-инженерного биологического препарата устекинумаб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Белюсова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в Российской Федерации. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
- Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the national Register. *Coloproctology*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 (in Russian).
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66 – 73. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. The current state of the problem (literature review). *Evidence-based gastroenterology*. 2020;9(2):66 – 73 (in Russian).
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;1(83):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Coloproctology*. 2023;1(83):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 (in Russian).
- Харитонов А.Г., Шукина О.Б., Кондрашина Э.А. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):734-43. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743 Kharitonov A.G., Shchukina O.B., Kondrashina E.A. Hormonal resistance in inflammatory bowel diseases. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):734-43. DOI: 10.18786/2072-05-2016-44-6-734-743 (in Russian).
- Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review. *J Crohns Colitis* 2023;17(6):972-994. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad004
- Daetwyler E, Wallrabenstein T, König D et al. Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: a systematic review. *J Immunother Cancer* 2024;12(1):e007409. DOI: 10.1136/jitc-2023-007409
- Revés J, Bravo AC, Nascimento CN et al. Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis in Infliximab-Experienced Patients. *GE Port J Gastroenterol* 2024;31(5):314-24. DOI: 10.1159/000537693
- Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии. 2-е издание, доп. и перераб. М.: Прима Принт, 2022. Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova E.V. et al. Inflammatory bowel diseases: clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis, principles of modern therapy. 2nd edition, additional and revised, Moscow: Prima Print, 2022 (in Russian).
- Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахметова О.Г. и др. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки*. 2017;12(1):27-33. DOI 10.23868/201703003 Todosenko N.M., Koroleva Yu.A., Khaziakhmetova O.G. et al. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and cells*. 2017;12(1):27-33. DOI 10.23868/201703003 (in Russian).
- Bamias G, Kokkoti G, Gizis M et al. Predictors of Response to Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Greek VEDO-IBD Cohort. *Dig Dis Sci* 2022;67(3):1007-17. DOI: 10.1007/s10620-021-06907-5
- Li J, Wang F, Zhang, HJ et al. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: clinical response and predictors. *World J Gastroenterol* 2015;21:3005-15. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3005
- Hasan MM, Tory S. Association between glucocorticoid receptor beta and steroid resistance: A systematic review. *Immun Inflamm Dis* 2024;12(1):e1137. DOI: 10.1002/iid3.1137
- Li Q, Liu Y, Li B et al. Bioinformatics analysis of oxidative stress genes in the pathogenesis of ulcerative colitis based on a competing endogenous RNA regulatory network. *Peer J* 2024;12:e17213. DOI: 10.7717/peerj.17213
- Liu C, Mo LH, Feng BS et al. Twist1 contributes to developing and sustaining corticosteroid resistance in ulcerative colitis. *Theranostics* 2021;11(16):7797-812. DOI: 10.7150/thno.62256
- Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003;178(3):339-46. DOI: 10.1677/joe.0.1780339
- Zou M, Zeng QS, Nie J et al. The Role of E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinases in Inflammatory Bowel Disease: Friend or Foe? *Front Immunol* 2021;12:769167. DOI: 10.3389/fimmu.2021.769167
- Wang S, Pu J, Li X et al. UBE2W Improves the Experimental Colitis by Inhibiting the NF-κB Signaling Pathway. *Dig Dis Sci* 2022;67(12):5529-5539. DOI: 10.1007/s10620-022-07453-4
- Gerçeker E, Saygılı F, Avcı A, Yuceyar H. Steroid Resistance/Dependence Might Be an Alarming Feature for Cytomegalovirus Infection Among Ulcerative Colitis Patients With Increased Disease Activity. *Cureus* 2022;14(10):e30873. DOI: 10.7759/cureus.30873

19. Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60(11):3203-8. DOI: 10.1007/s10620-015-3733-6
20. Duan S, Yang Y, Cao Y et al. Symptoms of anxiety and depression associated with steroid efficacy and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Front Psychiatry* 2023;14:1029467. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1029467
21. Cattaneo A, Ferrari C, Turner L et al. Whole-blood expression of Inflammation- and glucocorticoid-related Mnas correctly separates treatment-resistant depressed patients from drug-free and responsive patients in the biodep study. *Transl Psychiatry* 2020; 10:232. DOI: 10.1038/s41398-020-00874-7
22. Gola H, Engler A, Morath J et al. Reduced peripheral expression of the glucocorticoid receptor alpha isoform in individuals with posttraumatic stress disorder: a cumulative effect of trauma burden. *PLoS One* 2014;9:e86333. DOI: 10.1371/journal.pone.0086333
23. Alam MF, Longo M, Cohen D et al. Infliximab versus ciclosporin in steroid resistant acute severe ulcerative colitis: a model-based cost-utility analysis of data from CONSTRUCT pragmatic trial. *BMC Health Serv Res* 2023;23(1):226. DOI: 10.1186/s12913-023-09233-w
24. Yu S, Li H, Li Y et al. Development and validation of novel models for the prediction of intravenous corticosteroid resistance in acute severe ulcerative colitis using logistic regression and machine learning. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2022;10:goac053. DOI: 10.1093/gastro/goac053
25. Komeda Y, Tribonias G, Kono M et al. Real-World Data on Short-Term and Long-Term Treatment Results of Ustekinumab in Patients with Steroid-Resistant/Dependent Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis* 2023;8(4):161-66. DOI: 10.1159/000534457

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Цыганова Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 29.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University. E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Yulia V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

Received: 24.01.2025

Revised: 29.01.2025

Accepted: 30.01.2025

Миссия – долгосрочная ремиссия^{6,7}

Скорость наступления эффекта

1
неделя

уменьшаются боли в животе и частота дефекаций при БК¹ и уменьшается частота дефекаций при ЯК при приёме Стелара®^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4

пациентов сохраняют ремиссию на фоне приёма препарата Стелара® в течение не менее 3 лет при БК⁴ и в течение не менее 2 лет при ЯК⁵

Бесстероидная клиническая ремиссия

90%

пациентов не нуждаются в приёме кортикостероидов для поддержания клинической ремиссии на протяжении 5 лет при БК и 4 лет при ЯК при приёме Стелара®^{6,7}

Долгосрочная выживаемость терапии

75%

выживаемость терапии Стелара® при БК в течение 2 лет превосходит выживаемость другой генно-инженерной биологической терапии: иФНО-α и антиинтегринами⁹

Благоприятный профиль безопасности

Профиль безопасности устекинумаба сопоставим с плацебо в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза и малигнизации^{8,10}

Препарат Стелара® – терапия 1-й и 2-й линий болезни Крона и язвенного колита согласно российским и международным клиническим рекомендациям¹¹⁻¹⁴



Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения

www.JanssenMedicalCloud.ru

С инструкцией по медицинскому применению препарата СТЕЛАРА® можно ознакомиться по ссылке:



БК – болезнь Крона. ЯК – язвенный колит. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG. Poster Abstract P2145. 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Danese S., et al. Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients With Ulcerative Colitis: 16-Week Data From the UNIFI Trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022 Dec.; 20 (12): 2858–2867. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jcz110. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz110. Epub. ahead of print]. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NAIVE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203–S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672. 6. Sandborn W., et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20: 578–90. 7. Afif, et al. UEGW 2022. #P0396. 8. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 9. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 10. Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022, Feb.; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 11. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. Колопроктология. 2023; 22 (3): 10–49. 12. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К.51), взрослые. Колопроктология, 2023; 1 (22): 10–45. 13. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180. PMID: 31711158. 14. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон». Россия, 121614,
Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Контактный телефон: (495) 755-83-57
Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com.

На правах рекламы

Дата выпуска: сентябрь 2024, CP-478012

Johnson & Johnson



Клинический случай противовирусной терапии у пациентки с вирусом гепатита С и ревматоидным артритом

А.В. Петров✉, А.Ш. Асанова, Е.И. Стилиди, И.С. Капустин, Л.А. Семендяева, И.А. Кургузкин, С.Р. Ислямова, А.В. Щербак

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия

✉petroff14@yandex.ru

Аннотация

В рамках этой статьи рассмотрен клинический случай пациентки с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) и сопутствующим ревматоидным артритом. Работа основана на изучении данных медицинской карты пациентки с диагнозом «хронический вирусный гепатит С, генотип 1b» и анализе течения заболевания на фоне 12-недельной противовирусной терапии, которая привела к достижению устойчивого вирусного ответа. В результате изучения представленного клинического случая можно сделать вывод, что ввиду схожести симптоматики необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику для разграничения дебюта ревматического заболевания и внепеченочных проявлений ВГС. Препараты на основе интерферона ограничены у данной категории пациентов из-за побочных эффектов и плохой переносимости, поэтому пангенотипная терапия Софосбувиром и Велпатасвиром может быть рекомендована пациентам с хроническим вирусным гепатитом С и ревматическими заболеваниями, ввиду своей безопасности и эффективности.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, хронический гепатит С, ревматоидный артрит, пангенотипная терапия.

Для цитирования: Петров А.В., Асанова А.Ш., Стилиди Е.И., Капустин И.С., Семендяева Л.А., Кургузкин И.А., Ислямова С.Р., Щербак А.В. Клинический случай противовирусной терапии у пациентки с вирусом гепатита С и ревматоидным артритом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 46–49. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00549

Clinical case of antiviral therapy in a patient with hepatitis C virus and rheumatoid arthritis

Andrey V. Petrov✉, Ashime Sh. Asanova, Elena I. Stilidi, Ilya S. Kapustin, Ludmila A. Semendyaeva, Igor A. Kurguzkin, Susanna R. Isliamova, Anastasia V. Shcherbak

Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Simferopol, Russia

✉petroff14@yandex.ru

Abstract

This article describes a clinical case of a patient with chronic viral hepatitis C and concomitant rheumatoid arthritis. The work is based on the study of the medical record of the patient with the diagnosis of "Chronic viral hepatitis C, genotype 1b" and the analysis of the course of the disease against the background of 12-week antiviral therapy, which led to the achievement of a sustainable viral response. As a result of the study of the presented clinical case, it can be concluded that, due to the similarity of symptoms, it is necessary to conduct a thorough differential diagnosis to distinguish between the debut of rheumatic disease and extrahepatic manifestations of HCV. The use of interferon drugs is limited in this category of patients due to side effects and poor tolerability, so pangenotypic therapy with Sofosbuvir and Velpatasvir has proven its effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis C.

Keywords: autoimmune diseases, chronic hepatitis C, rheumatoid arthritis, pangenotypic therapy.

For citation: Petrov A.V., Asanova A.Sh., Stilidi E.I., Kapustin I.S., Semendyaeva L.A., Kurguzkin I.A., Isliamova S.R., Shcherbak A.V. Clinical case of antiviral therapy in a patient with hepatitis C virus and rheumatoid arthritis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 46–49 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00549

Введение

На сегодняшний день гепатит С представляет собой значительную угрозу для общественного здравоохранения, затрагивая порядка 170 млн людей по всему миру [1]. Хронический гепатит С – ведущая причина цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а хроническая печеночная недостаточность в терминальной стадии болезни печени, связанная с вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV), во многих странах является первой причиной трансплантации печени. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения приняла резолюцию о ликвидации вирусного гепатита к 2030 г. [2]. В настоя-

щее время активно проводятся исследования, направленные на изучение влияния хронического вирусного гепатита С (ВГС) на течение аутоиммунных заболеваний. Причинно-следственная связь между ВГС-инфекцией и дебютом аутоиммунных заболеваний все еще является предметом дискуссий, однако имеются данные о взаимосвязи персистенции HCV, криоглобулинемического васкулита и синдрома Шегрена. Также при хронической ВГС-инфекции нередко определяется повышенный ревматоидный фактор. Существует много клинических наблюдений, когда установление диагноза ВГС предшествовало развитию ревматоидного артрита,

системной красной волчанки и полимиозита/дерматомиозита или сопровождалось обострением клинической симптоматики этих ревматических заболеваний [3]. Хронический гепатит С активирует поликлональный иммунный ответ: происходит экспансия В-клеток и иммунных комплексов и, таким образом, может способствовать развитию широкого спектра аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, являясь как триггером в их манифестации, так и фактором, осложняющим их течение и затрудняющим выбор терапии [4, 5]. Противовирусные препараты прямого действия совершили революцию в терапии хронического вирусного гепатита С и позволяют полностью излечивать заболевание более чем в 95% случаев [6]. В частности, сочетание Софосбувира и Велпатасвира представляет собой пангенотипный курс с высоким уровнем устойчивого вирусологического ответа [7]. Комбинированная терапия принимается в течение 3 мес в виде таблетки 1 раз в сутки, охватывает все генотипы вируса гепатита С и достигает устойчивого вирусологического ответа более чем в 95% случаев у больных без цирроза и у пациентов с компенсированным циррозом печени.

Клинический случай

Пациентка Г., 51 год, обратилась на прием к врачу ревматологу в связи с рецидивирующими болями, припухлостью в суставах и периодическим повышением температуры 1–2 раза в месяц. Диагноз «ревматоидный артрит» был поставлен пациентке в 2013 г. Дебют ревматоидного артрита начался с артрита коленных суставов. Были назначены Метотрексат и Метилпреднизолон. Однако на протяжении 7 лет пациентка принимала только Метилпреднизолон в дозе 4 мг. Учитывая то, что у нее были повышены трансаминазы более чем в 3 раза, ревматолог назначил диагностику вирусных гепатитов, так как повышение трансаминаз являлось противопоказанием к назначению Метотрексата. Диагноз «вирусный гепатит С» был верифицирован 15 февраля 2023 г.

Анамнез заболевания: считает себя больной с декабря 2019 г., когда впервые получила результаты анализа на аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) выше трех нормальных значений. После этого дальнейшее исследование причин повышения трансаминаз не осуществлялось. В течение последних месяцев наблюдалось обострение артрита в виде болей в области медиального мыщелка правого локтевого сустава, болей в коленных суставах, в межфаланговых суставах кистей и спине, что сопровождалось периодами повышения температуры тела 1–2 раза в месяц. Также предьявляла жалобы на слабость и повышенную утомляемость.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту, инвалид 3-й группы по слуху. Операции: аппендэктомия (2001 г). Туберкулез, ВИЧ и венерические заболевания отрицает. Аллергический анамнез: не отягощен. Наследственный анамнез: не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, 1 беременность (1 роды). Менопауза в 40 лет. Курение и злоупотребле-

ние алкоголем отрицает. Сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, серопозитивный (Мо5.8), развернутая стадия, средней степени активности, неэрозивный, 2R стадии, антитела к циклическому цитруллинному пептиду АЦЦП (-), ФК 1–2. Полиостеоартроз с преимущественным поражением межфаланговых суставов кистей 2R стадии. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает. Гемотрансфузии в течение всей жизни, употребление наркотических препаратов отрицает. Часто проводились стоматологические вмешательства.

Данные осмотра: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 162 см. Масса тела – 69 кг. Индекс массы тела – 26 кг/м². Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 70 уд/мин. Температура тела – 36,6 °С. Пульс – 65 в минуту. Ритм: правильный. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 17 в минуту, SpO₂ – 99%. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен. Склеры обычной окраски. Высыпания и отеки отсутствуют. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, мягкой консистенции. Зев: чистый, цвет розовый. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот участвует в акте дыхания, мягкий, симметричный, болезненный в правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Размеры печени по Курлову: 7×11×8 см. Печень пальпируется по краю реберной дуги, болезненная, мягкой консистенции, край острый. Селезенка не пальпируется. Стул: оформленный, коричневый, 1 раз в сутки.

При лабораторно-инструментальном обследовании получены следующие результаты.

Общий анализ крови: гемоглобин – 140 г/л, гематокрит – 40,3%, эритроциты – 4,76×10¹²/л, лейкоциты – 5,17×10⁹/л, тромбоциты – 271×10⁹/л, СОЭ – 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, альбумин – 40,2 г/л, общий билирубин – 13,7 мкмоль/л, АЛТ – 95 ЕД/л, АСТ – 61 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 77 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 21,7 ЕД/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, мочевины – 3,7 ммоль/л, альфа-амилаза – 49 ЕД/л, креатинин – 46 мкмоль/л.

С-реактивный белок – 43 мг/л, ревматоидный фактор – 31,7 МЕ/мл, АЦЦП – норма.

В крови ПЦР-методом обнаружена РНК HCV генотипа 1b; вирусная нагрузка 4×10⁵ МЕ/мл.

Фибросканирование печени: эластическая медиана – 8,3 кПа (стадия F2 по шкале METAVIR).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: билиарный сладж, кальцинат правой почки, правосторонний нефроптоз 1-й степени.

При рентгенографии кистей: костные эрозии не определяются. Умеренное сужение межфаланговых суставов кистей, единичные остеофиты по контурам суставных поверхностей. При ультрасонографии суставов кистей признаки незначительно выраженного синовита проксимальных межфаланговых суставов, активного

энтезита в области медиального надмыщелка правого локтя, хронического энтезита в области локтевого отростка. При исследовании голеностопных, плюснефаланговых, коленных и тазобедренных суставов признаки синовита не определяются.

Таким образом, гастроэнтерологом установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, вирусная нагрузка 4×10^5 МЕ/мл, минимальной степени активности, F2 по шкале METAVIR; функциональное билиарное расстройство желчного пузыря; билиарный сладж. Сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, серопозитивный (Mo5.8), развернутая стадия, средней степени активности, неэрозивный, 2R стадии, АЦЦП (-), ФК 1–2. Полиостеоартроз с преимущественным поражением межфаланговых суставов кистей 2R стадии. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Пациентка принимала курс противовирусной терапии (ПВТ) по схеме: Софосбувир + Велпатасвир (400/100 мг) перорально один раз в день в течение 12 нед. Спустя 4 нед ПВТ, количественный анализ на определение РНК HCV составил: $3,7 \times 10^2$ МЕ/л. Снижение РНК HCV более 2 log свидетельствует об эффективности терапии. В биохимическом анализе крови отмечено купирование цитолитического синдрома (АЛТ – 35 ЕД/л, АСТ – 30,1 ЕД/л). Противовирусная терапия была продолжена до 12 нед.

После окончания 12-недельной ПВТ и через 6 мес после окончания терапии был проведен ультрчувствительный количественный анализ, в котором РНК HCV не была обнаружена, что свидетельствует о достижении устойчивого вирусологического ответа. Эластометрия печени: 5,93 кПа (стадия F1 по шкале METAVIR). В биохимическом анализе крови – трансаминазы без откло-

нений от нормальных значений (АЛТ – 18 ЕД/л, АСТ – 22 ЕД/л), С-реактивный белок – 10 мг/л. В общем анализе крови – без отклонений от нормальных значений: гемоглобин – 135 г/л, гематокрит – 41,3%, эритроциты – $4,74 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 7×10^9 /л, тромбоциты – 279×10^9 /л, СОЭ – 12 мм/ч.

Также при опросе пациентка отметила уменьшение болей и припухлости в суставах, улучшение общего самочувствия и исчезновение эпизодов периодического повышения температуры. Ревматологом была назначена терапия Сульфасалазином в дозе 2 г. Через 6 мес после окончания ПВТ была повторно проведена эластометрия печени. Получены результаты 3,56 кПа, что характерно для стадии F1 по шкале METAVIR [8].

Выводы и обсуждение

Следовательно, можно говорить о необходимости проведения своевременной дифференциальной диагностики с целью разграничения дебюта ревматического заболевания и внепеченочных проявлений ВГС. Крайне важно различать: возникают ли такие симптомы, как артралгия, миалгия и артрит, вследствие первичной хронической ВГС-инфекции или вследствие активности ревматологического процесса. На примере данного клинического случая показано, что успешный курс ПВТ ВГС позволил купировать суставной болевой синдром и улучшить общее самочувствие пациентки. Пангенотипная терапия Софосбувиром и Велпатасвиром является эффективной и безопасной для применения у пациентов с хроническим ВГС и ревматоидным артритом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1421-32. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1421. PMID: 26819511; PMCID: PMC4721977.
- Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации. 2021. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»; Российское общество по изучению печени; Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2021. URL: bz.medvestnik.ru
- Chronic viral hepatitis C. Clinical recommendations. 2021. Non-profit Partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases"; Russian Society for the Study of the Liver; Russian Gastroenterological Association. Moscow, 2021. URL: bz.medvestnik.ru (in Russian).
- Böckle BC, Sepp NT. Hepatitis C virus and autoimmunity. *Auto Immun Highlights* 2010;1(1):23-35. DOI: 10.1007/s13317-010-0005-5. PMID: 26000104; PMCID: PMC4389064.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувилов Г.Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. *Терапевтический архив*. 1998;(5):41-5. Egorova O.N., Balabanova R.M., Chuvirov G.N. The significance of antibodies to viruses of the Herpesviridae family detected in rheumatic diseases. *Therapeutic Archive*. 1998;(5):41-5 (in Russian).
- Ярилина А.А., Никонова М.Ф., Литвина М.М. и др. Эффект α -2 β -интерферона на функциональную активность Т-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом in vitro и in vivo. *Терапевтический архив*. 2000;72(5):9-17. Yarilina A.A., Nikonova M.F., Litvina M.M. et al. The effect of α -2 β -interferon on the functional activity of T-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis in vitro and in vivo. *Therapeutic Archive*. 2000;72(5):9-17 (in Russian).
- Олюнин Ю.А. Хронический артрит у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. Научно-практическая ревматология. 2008;(5):39-43. Olyunin Yu.A. Chronic arthritis in patients infected with hepatitis B and C. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;(5):39-43 (in Russian).
- Гепатит С. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Гепатит С. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (in Russian).
- Jackson WE, Everson GT. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(6):501-5. DOI: 10.1080/17474124.2017.1326817
- Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. и др. Современные методы определения стеатоза печени. *Крымский терапевтический журнал*. 2023;(4):15-20. Klaritskaya I.L., Stilidi E.I., Maksimova E.V. et al. Modern methods for the determination of liver steatosis. *Crimean Therapeutic Journal*. 2023;(4):15-20 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Андрей Владимирович – проф. каф. внутренней медицины №2, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: petroff14@yandex.ru

Асанова Ашима Шевкетовна – ординатор каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: 22_ashulashul@mail.ru

Стилиди Елена Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: aleandreeva1@gmail.com

Капустин Илья Сергеевич – студент 1-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: debour_ge@mail.ru

Семендяева Людмила Александровна – студентка 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: 777lusy@list.ru

Кургузкин Игорь Александрович – студент 2-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: ep826556@gmail.com

Ислямова Сусанна Руслановна – студентка 2-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: susanna.isl@mail.ru

Щербак Анастасия Владимировна – студентка 1-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». Email: anastes.o2@mail.ru

Поступила в редакцию: 26.11.2024

Поступила после рецензирования: 10.12.2024

Принята к публикации: 12.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey V. Petrov – Prof., Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: petroff14@yandex.ru

Ashime Sh. Asanova – Medical Resident, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: 22_ashulashul@mail.ru

Elena I. Stilidi – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: aleandreeva1@gmail.com

Ilya S. Kapustin – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: debour_ge@mail.ru

Ludmila A. Semendyaeva – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: 777lusy@list.ru

Igor A. Kurguzkin – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: ep826556@gmail.com

Susanna R. Isliamova – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: susanna.isl@mail.ru

Anastasia V. Shcherbak – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division). Email: anastes.o2@mail.ru

Received: 26.11.2024

Revised: 10.12.2024

Accepted: 12.12.2024



Недержание мочи: в фокусе гиперактивный мочевой пузырь. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе

Д.И. Трухан✉, Д.А. Калиниченко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Проблема недержания мочи является междисциплинарной. Такие пациенты попадают на прием к терапевтам, врачам общей практики, педиатрам, урологам, гинекологам, неврологам. Часто именно к врачам первого контакта (терапевту и врачу общей практики), при наличии между врачом и пациентом доверительных отношений, и обращаются пациенты с этой деликатной проблемой. В обзоре рассмотрены актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения ургентного недержания мочи (гиперактивный мочевой пузырь) на амбулаторно-поликлиническом этапе. М-холинолитики являются на сегодняшний день «золотым стандартом» фармакотерапии инконтиненции, обусловленной гиперактивным детрузором. Однако в последние годы возникло беспокойство, что М-холинолитики также могут блокировать рецепторы M1 и M2 в мозге. Эти рецепторы отвечают за высшую когнитивную функцию, и их нарушение может привести к побочным эффектам, связанным с обучением, памятью и спутанностью сознания. Троspия хлорид – четвертичный амин, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер в отличие от третичных аминов и рассматривается как препарат выбора для лечения гиперактивного мочевого пузыря, особенно у коморбидных и пожилых пациентов с риском деменции. Анализ фармакокинетики и фармакодинамики тропсия хлорида позволил выделить также ряд других его преимуществ по сравнению с третичными аминами.

Ключевые слова: недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, клиника, диагностика, лечение, М-холинолитики, тропсия хлорид.
Для цитирования: Трухан Д.И., Калиниченко Д.А. Недержание мочи: в фокусе гиперактивный мочевой пузырь. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 50–60. DOI: 10.47407/kr2024.6.01.00p543

Urinary incontinence: focus on overactive bladder. Topical aspects of clinical features, diagnosis, and treatment at the outpatient stage

Dmitry I. Trukhan✉, Dmitry A. Kalinichenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The issue of urinary incontinence is multidisciplinary. Such patients present to general practitioners, pediatricians, urologists, gynecologists, neurologists. Often, it is a first-contact physician (primary care provider, general practitioner) that patients come to with this delicate problem, if there is a trusting relationship between the physician and the patient. The review reports topical aspects of the clinical features, diagnosis, and treatment of urge urinary incontinence (overactive bladder) at the outpatient stage. M-anticholinergics currently represent the “gold standard” of drug therapy of incontinence associated with the detrusor overactivity. However, concerns have emerged in recent years that M-anticholinergics also can block M1 and M2 receptors in the brain. These receptors are responsible for high cognitive functioning, and abnormalities of those can result in side effects associated with learning, memory, and confusion. Trospium chloride, the quaternary amine, is almost unable to cross the blood-brain barrier, in contrast to tertiary amines; it is considered as a drug of choice for treatment of overactive bladder, especially in patients with comorbidities and elderly patients at risk of dementia. The analysis of the trospium chloride pharmacokinetics and pharmacodynamics has made it possible to determine a number of other trospium chloride advantages over tertiary amines.

Keywords: urinary incontinence, overactive bladder, clinical features, diagnosis, treatment, M-anticholinergics, trospium chloride.

For citation: Trukhan D.I., Kalinichenko D.A. Urinary incontinence: focus on overactive bladder. Topical aspects of clinical features, diagnosis, and treatment at the outpatient stage. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 50–60 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.01.00p543

Введение

Недержание мочи (инконтиненция) – объективно доказанная непроизвольная потеря мочи в результате нарушения функции мочевого пузыря и/или его сфинктеров [1]. Недержание мочи является патологическим состоянием, характеризующимся любым непроизвольным выделением мочи из уретры [2].

Проблема недержания мочи является междисциплинарной. Такие пациенты попадают на прием к терапевтам, врачам общей практики, педиатрам, урологам, гинекологам, неврологам. Часто именно к врачам первого

контакта (терапевту и врачу общей практики), при наличии между врачом и пациентом доверительных отношений, и обращаются пациенты с этой деликатной проблемой [3].

Выделяют следующие варианты истинного недержания мочи:

- ургентное – при выраженном позыве к мочеиспусканию;
- стрессовое – недержание мочи при напряжении;
- недержание переполнения – при плохом опорожнении мочевого пузыря с наличием остаточной мочи;

- транзиторное (функциональное) – возникшее под воздействием каких-либо внешних факторов и проходящее после прекращения их действия;

- энурез – непроизвольное мочеиспускание во сне.

Если имеет место комбинация императивного (ургентного) и стрессового недержания мочи, то оно обозначается как смешанное.

Если на первый план лечения стрессового недержания мочи выходят методы хирургической коррекции, прежде всего слинговые операции [2], то в лечении ургентного недержания мочи основное место занимает медикаментозная терапия [2], которую может назначить врач терапевтического профиля. Поэтому в рамках текущего обзора мы рассмотрим актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения ургентного недержания мочи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи), основными его симптомами являются поллакиурия и никтурия, а также наличие сильных непроизвольных (неконтролируемых) позывов к мочеиспусканию [1]. Данный синдром, согласно рекомендациям Международного общества по удержанию (International Continence Society – ICS), применим при отсутствии подтвержденной инфекции или какой-либо другой патологии [4].

Ургентное недержание мочи связано с непроизвольными сокращениями мочевого пузыря. Это состояние может быть связано с нейрогенными проблемами, такими как снижение ингибирующего контроля со стороны центральной нервной системы (ЦНС), или же с нарушениями функции уротелия, что может приводить к активации афферентных рефлексов мочевого пузыря [2]. Ключевым симптомом ГАМП является ургентность, определяемая ICS как «жалоба пациента на непреодолимое желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно отложить» [5].

Эпидемиология

ГАМП является распространенным клиническим синдромом. По данным ICS, в мире 50–100 млн человек страдают ГАМП. В европейских странах ГАМП встречается у 17% населения в возрасте старше 40 лет [6, 7]. По данным наиболее крупного эпидемиологического исследования (EPIC Study, 2006), проведенного в 5 странах [8], общая распространенность ГАМП составляет 11,8%, причем это заболевание одинаково часто встречается как у мужчин (10,8%), так и у женщин (12,8%). В федеральных клинических рекомендациях [2] отмечается, что распространенность ургентного недержания мочи составляет до 14%. Отмечено увеличение частоты ГАМП с возрастом [9, 10].

Актуальность проблемы ГАМП подтверждается также тем фактом, что лишь небольшая часть пациентов обращаются со своими симптомами и проблемами к врачу (табл. 1).

Таблица 1. ГАМП: мифы и факты

Table 1. Overactive bladder: myths and facts

Мифы	Факты
ГАМП – норма	Не может являться нормой в любом возрасте
ГАМП – неотъемлемая часть старения	
ГАМП – проблема только пожилых людей	Встречается во всех возрастных группах
Специалист не сможет помочь при ГАМП	Диагностируемое и поддающееся лечению состояние
ГАМП не является проблемой	Заболевание, значительно снижающее качество жизни пациента

Кроме неосведомленности пациентов о возможности эффективного контроля над их симптомами при помощи медикаментозных средств, причинами необращения за медицинской помощью являются [11, 12]:

- уверенность в том, что имеющиеся симптомы не являются следствием заболевания;
- отсутствие влияния симптомов на качество жизни пациента;
- убежденность, что причиной симптомов является не заболевание, а симптомы – закономерное следствие старения или образа жизни;
- уверенность, что симптомы имеют наследственный характер;
- смущение, растерянность, стыд, чувство неудобства в связи с имеющимися симптомами;
- боязнь того, что за симптомами ГАМП скрывается более серьезное заболевание;
- убежденность в том, что симптомы не стоят внимания врача;
- игнорирование врачом симптомов пациента;
- недоступность медицинской помощи.

Этиология и патогенез

Мочеиспускание является сложным рефлекторным актом, во время которого должно произойти синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и координированное сокращение мышцы мочевого пузыря – детрузора. В мочеиспускании принимают участие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание возможно при анатомической и функциональной полноценности не только сфинктеров и детрузора, но и системы нервных структур, регулирующих этот сложный акт.

Нарушения функционирования и взаимосвязей данных структур бывают функциональной и органической природы и встречаются при различных состояниях: незрелость в онтогенезе, неврозы, цереброваскулярные изменения, опухоли, черепно-мозговые травмы, демиелинизирующие заболевания, деменция, паркинсонизм, старческая инволюция.

Факторы риска ГАМП включают: возраст, пол, генетический фактор, культурологические особенности и особенности образа жизни, неврологический статус, роды и менопаузу, оперативные пособия, травмы, облучение, гипертрофию предстательной железы, инфекцию мочевых путей, пищевой фактор, функциональные гастроинтестинальные расстройства. Повышает вероятность появления синдрома ГАМП употребление газированных напитков.

Отдельно целесообразно отметить коморбидность ГАМП с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением [13]. Так, развитие ГАМП может быть отражением более высокой симпатической активности и ассоциироваться с повышенным артериальным давлением [14]. Американские эндокринологи относят urgentное и стрессовое недержание мочи к ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям [15].

Симптомы недержания мочи при СД обусловлены диабетической цистопатией, ведущими патогенетическими факторами которой являются вегетативная (автономная) нейропатия, поражение детрузора и дисфункция уретелия [16, 17]. В терапии коморбидных заболеваний существует ряд лекарственных препаратов, которые способствуют учащенному мочеиспусканию. К ним относятся тиазидные и петлевые диуретики, α - и β -адреноблокаторы, статины, антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, снотворные средства [13, 18].

К факторам, снижающим риск развития ГАМП, относятся повышенное потребление с пищей витамина D, калийсодержащих продуктов, белковой пищи, овощей, а также коррекция сопутствующей лекарственной терапии [13].

В основе клинических симптомов ГАМП лежит гиперактивность (избыточная сократимость) детрузора, которая может иметь различный генез (воспалительный, неопластический, неврогенный, психогенный, церебральный) и проявляться в фазе наполнения мочевого пузыря. Гиперактивность детрузора подразделяется на идиопатическую и нейрогенную. Идиопатическая гиперактивность (или нестабильность) детрузора подразумевает произвольные сокращения детрузора (выявленные во время цистометрии), причина которых неизвестна. Нейрогенная гиперактивность детрузора характеризуется избыточной активностью

детрузора на фоне наличия неврологической патологии: инсульт, рассеянный склероз, травма спинного мозга, паркинсонизм и др.

Таким образом, развитие ГАМП является следствием нейрогенных и других причин. Нейрогенные причины включают любое нарушение на уровне высших центров нервной системы (ответственных за осуществление контроля над функцией мочевого пузыря) и ее проводящих путей. Установлено, что в основе развития ГАМП лежит частичная денервация детрузора, сопровождающаяся повышенной мышечной возбудимостью. Тесный межклеточный контакт миоцитов в условиях его гиперактивности обеспечивает быстрое проведение электрического импульса между клетками. В результате этого возникает координированное сокращение всего детрузора, что и обуславливает клинику ГАМП. К другим причинам ГАМП относятся возраст, инфравезикальная обструкция, сенсорные нарушения, а также анатомические изменения положения уретры и мочевого пузыря.

В настоящее время в патогенезе ГАМП стали уделять внимание роли уротелия, его барьерной, сенсорной и модулирующей функциям. На уротелиальных клетках мочевого пузыря располагаются различные рецепторы (мускариновые, пуринаргические, ваниллоидные и адренергические). Таким образом, уротелий может воспринимать большой спектр стимулов, таких как физические факторы (температура), химические вещества и нейромедиаторы [19].

Клиническая картина

Клиническими симптомами ГАМП являются:

- urgentное (повелительное) мочеиспускание;
- учащенное дневное и ночное мочеиспускание;
- urgentное недержание мочи.

Учащенное дневное и ночное мочеиспускание – преобладающие симптомы ГАМП. В то же время наиболее тяжелыми проявлениями ГАМП для пациента являются urgentные позывы к мочеиспусканию и urgentное недержание мочи. Основные клинические дифференциально-диагностические симптомы ГАМП и стрессового недержания мочи [1] представлены в табл. 2.

Общее состояние пациента всегда остается удовлетворительным. Однако симптомы ГАМП значительно снижают качество жизни пациента. Типичная реакция па-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ГАМП и стрессового недержания мочи
Table 2. Differential diagnosis of overactive bladder and stress urinary incontinence

Симптомы	ГАМП	Стрессовое недержание
Учащенное мочеиспускание (>8 раз в сутки)	Да	Нет
Императивные позывы	Да	Нет
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	Нет	Да
Недержание, возникающее во время кашля, смеха, чихания и т.п.	Нет	Да
Прерывания ночного сна, вызванные позывами к мочеиспусканию	Обычно	Редко
Количество мочи при каждом эпизоде недержания	Большое	Незначительное

циента на проявления заболевания: смущение, безысходность, беспокойство, депрессия, боязнь неприятного запаха [20].

Как правило, наличие симптомов ГАМП не является единственным фактором, обеспечивающим значительное снижение качества жизни пациентов. Даже при отсутствии недержания мочи (существенно ограничивающей социальную и иную активность субъекта) существует ряд заболеваний и состояний, ассоциированных с синдромом ГАМП. К ним относятся:

1. Инфекции мочевых путей, кожи, вульвовагинит у женщин.

2. Нарушение сна – ноктурия (мочеиспускания ночью чаще 2 раз) и ночной энурез являются основными причинами нарушения сна у пациентов с синдромом ГАМП.

3. Тревожность, депрессия, социальная изоляция. Депрессия может приводить к таким психоневрологическим состояниям, как беспокойство, низкая самооценка, сконфуженность, что в итоге ведет к социальной самоизоляции пациентов, а в некоторых случаях и нанесению себе вреда.

4. Падения и переломы. В литературе приводятся результаты нескольких исследований, которые свидетельствуют об увеличении риска падения и переломов у пациентов с синдромом ГАМП. Причинами повышенной травмоопасности являются поллакиурия и ноктурия, необходимость стремительного передвижения к туалетной комнате при появлении urgentного позыва к мочеиспусканию.

Диагностика

Всем пациентам оценивают частоту мочеиспусканий на основании дневника мочеиспусканий (этому предшествуют сбор анамнеза и физикальное обследование), выполняют общий анализ и микробиологическое исследование мочи, проводят УЗИ почек и мочевого пузыря (у мужчин также предстательной железы), определяют остаточную мочу [2, 21]. Результаты первичного амбулаторного обследования нередко позволяют выявить заболевания, сопровождающиеся симптомами учащенного и urgentного мочеиспускания, но не имеющие отношения к ГАМП [22].

Диагноз ГАМП устанавливается на основании субъективной оценки симптомов (при наличии не менее 8 мочеиспусканий и/или не менее 2 эпизодов urgentного недержания мочи в течение суток) в отсутствие признаков инфекции мочевых путей, при этом недержание мочи не является обязательным симптомом (у 2/3 пациентов отмечается «сухой» ГАМП). Для urgentного недержания мочи характерны наличие отрицательной кашлевой пробы и отсутствие остаточной мочи при УЗИ.

При выявлении ГАМП можно сразу начинать медикаментозное лечение для ликвидации учащенного и urgentного мочеиспускания. В большинстве европейских стран курацию таких пациентов осуществляют врачи первого контакта (терапевт и врач общей прак-

тики) [23, 24] с учетом сопутствующих коморбидных заболеваний и состояний.

В случае неэффективности лечения проводят дополнительное обследование, в которое входят: уродинамическое исследование; цистоуретроскопия; экскреторная урография; неврологическое обследование.

Комплексное уродинамическое исследование – это функциональное исследование нижних мочевыводящих путей, включающее в себя несколько тестов: измерение скорости потока мочи (урофлоуметрию), цистометрию наполнения и цистометрию опорожнения [2]. Основные показания к комплексному уродинамическому исследованию:

- отсутствие эффекта от эмпирически назначенного лечения;
- планируемое хирургическое лечение недержания мочи;
- предположение о наличии инфравезикальной обструкции у женщин;
- сопутствующее неврологическое заболевание.

Дифференциальный диагноз

Urgentное и учащенное мочеиспускание могут не только встречаться при ГАМП, но и являться симптомами других урологических заболеваний.

Прежде всего к ним относятся острые и хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и предстательной железы. При этих заболеваниях отмечаются боль в нижних отделах живота и наружных половых органах. В диагностике ведущее значение имеют микроскопическое и микробиологическое исследования мочи и секрета простаты [22, 25].

Для субъективной оценки состояния пациента, страдающего недержанием мочи, рекомендуется использовать опросники и шкалы. Валидированные шкалы симптомов, специфические для заболевания, помогают в оценке выраженности симптомов, таких как интенсивность urgentных позывов. Опросники помогают в скрининге и дифференциации типов недержания мочи, в стандартизированной оценке симптомов [2].

Рекомендуется выполнение кашлевого теста при наполненном мочевом пузыре всем пациентам для дифференциальной диагностики между различными типами недержания мочи и планирования дальнейшего лечения [2].

Дифференциальная диагностика ГАМП и стрессового недержания мочи представлена в табл. 2.

Лечение

Лечение больных ГАМП направлено на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью мочевого пузыря (снижение его сократительной способности и увеличение его функциональной активности). При всех формах ГАМП основным методом лечения является медикаментозный.

М-холинолитики являются на сегодняшний день «золотым стандартом» фармакотерапии инконтиненции, обусловленной гиперактивным детрузором. Они бло-

кируют М-холинорецепторы, являясь конкурентными ингибиторами ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран гладкой мускулатуры. При этом ингибируется ответ, вызванный постганглионарной парасимпатической активацией блуждающего нерва.

В мочевом пузыре мускариновые рецепторы располагаются в гладкомышечной ткани детрузора, в уретелии и парасимпатических и симпатических нервных окончаниях. Существует 5 подтипов мускариновых рецепторов, получивших названия M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 . Ведущее значение в функции мочевого пузыря имеют подтипы M_2 и M_3 . По современным данным, M_3 -рецепторы играют основную роль в сокращении гладкомышечной ткани детрузора, в то время как M_2 -рецепторы тормозят его симпатически-опосредованное расслабление. Таким образом, M_2 - и M_3 -рецепторы действуют содружественно, способствуя опорожнению мочевого пузыря [26, 27].

М-холинолитики являются препаратами выбора (табл. 3). Они используются как в качестве монотерапии, так и в сочетании с поведенческой терапией, биологической обратной связью, физиотерапией, другими лекарственными препаратами. М-холинолитики для лечения ГАМП подразделяются:

- на третичные аммониевые соединения (третичные амины): оксибутинин, толтеродин, солифенацин, фезотеродин, имидафенацин, еще 2 препарата этой группы в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы (дарифенацин, пропиверин);
- четвертичные аммониевые соединения (четвертичные амины): тропсия хлорид (Спазмекс®).

Начальный период приема М-холинолитиков составляет 12 нед (тропсия хлорид 5–30 мг 3 раза в сутки, или оксибутинин 2,5–5 мг 2–3 раза в сутки, или толтеродин 2 мг 2 раза в сутки). Применение М-холинолитиков приводит к уменьшению симптомов ГАМП в течение 1–2 нед, максимальный эффект достигается на 5–8-й неделе.

Однако М-холинолитики также могут блокировать другие мускариновые рецепторы, что приводит к хорошо известным побочным эффектам: сухости глаз, сухости во рту и запорам [26]. В последние годы возникло беспокойство, что М-холинолитики также могут блокировать рецепторы M_1 и M_2 в мозге. Эти рецепторы отвечают за высшую когнитивную функцию, и нарушение этих рецепторов может привести к побочным эффектам, связанным с обучением, памятью и спутанностью

сознания. Если лекарства могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС, могут возникнуть когнитивные побочные эффекты [28, 29]. Лекарственные препараты, которые являются липофильными, гидрофобными и имеют нейтральный заряд, с большей вероятностью проникают через ГЭБ. С точки зрения препаратов для лечения ГАМП (третичные амины – оксибутинин, солифенацин, толтеродин и фезотеродин) обладают указанными молекулярными свойствами и, следовательно, попадут в ЦНС [28].

В систематическом обзоре американских гинекологов [30], посвященном развитию нейрокогнитивной дисфункции при приеме лекарств от ГАМП, отмечено, что снижение когнитивных способностей было выявлено при приеме всех третичных аминов, в большей степени оксибутина и толтеродин и в меньшей степени солифенацина, имидафенацина и фезотеродина, вследствие их большей селективности для рецепторов M_3 . Тропсия хлорид не был связан со снижением когнитивных функций у пациентов с исходными когнитивными нарушениями и без них. Исследования на животных показали, что оксибутинин демонстрирует обширное проникновение в ЦНС, а толтеродин и солифенацин продемонстрировали значительное проникновение, тропсия хлорид продемонстрировал плохое проникновение. В другом систематическом обзоре и метаанализе [31] ученые из США оценили влияние ≥ 3 мес воздействия антихолинергических препаратов на риск деменции, легкого когнитивного нарушения и изменения когнитивной функции, в частности рассматривая антихолинергические препараты, используемые для лечения ГАМП. Они обнаружили, что использование антихолинергических препаратов в течение ≥ 3 мес увеличивает риск деменции в среднем на 46% по сравнению с риском при неиспользовании.

Кроме того, следует учитывать факторы риска, которые увеличивают проницаемость ГЭБ. К ним относятся травма, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, стресс, СД, рассеянный склероз, АГ, мигрень, эпилепсия, менингит и болезнь Паркинсона. Сочетание этих факторов риска более вероятно у пожилых людей, как и распространенность ГАМП [28].

Тропсия хлорид является четвертичным амином. Исходя из его молекулярных свойств (будучи больше третичных аминов), теоретически он с меньшей вероятностью пересекает ГЭБ и приводит к когнитивным побочным эффектам [28, 32]. В недавнем британском

Таблица 3. Сродство М-холинолитиков к разным типам мускариновых рецепторов

Table 3. M-anticholinergics' affinity for muscarinic receptors of various types

Препарат	Рецептор M_1	Рецептор M_2	Рецептор M_3	Рецептор M_4	Рецептор M_5
Тропсия хлорид	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6
Оксибутинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–
Пропиверин	6,6	5,4	6,4	6,0	6,5
Дарифенацин	8,2	7,4	9,1	7,3	8,0

обзоре [28] подчеркивается, что большая часть троспия выводится в неизменном виде с мочой, что обеспечивает меньшее количество лекарственных взаимодействий. Это предпочтительно для пожилых людей из-за коморбидности и более высокой частоты полипрагмазии.

Троспия хлорид – общепризнанный препарат для лечения ГАМП, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2004 г. Исследования показали, что у пациентов, получавших троспия хлорид, наблюдалось значительное увеличение максимальной емкости мочевого пузыря и они значительно чаще сообщали о «заметном улучшении» симптомов, снижении частоты и неотложности мочеиспускания [28, 33]. У пожилых людей побочные эффекты со стороны ЦНС были менее выраженными. Троспия хлорид можно использовать у пациентов старше 75 лет, однако необходимо проверять клиренс креатинина. Препарат следует использовать с осторожностью у пожилых пациентов с нарушением функции почек, так как может потребоваться корректировка дозы [28].

Арсенал основных лекарственных препаратов для лечения ГАМП в последнее время пополнили агонисты β_3 -адренорецепторов (мирабегрон и вибегрон). Данные, изучающие использование у взрослых старше 65 лет агонистов β_3 -адренорецепторов, показывают, что они являются ценным вариантом лечения для пациентов с повышенным риском антихолинергических побочных эффектов. Однако существуют противопоказания к использованию мирабегрона и вибегрона (не зарегистрирован в РФ), такие как тяжелая печеночная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности. Мирабегрон противопоказан пациентам с неконтролируемой АГ [28, 34].

В систематическом обзоре [35], включавшем 49 источников, в которых проводилось сравнение лечения ГАМП β_3 -адренергическими агонистами (вибегроном и мирабегроном) и толтероидом, отмечено, что в краткосрочных и долгосрочных исследованиях АГ была наиболее частым нежелательным явлением при трех вариантах лечения. В исследовании EMPower [36], в котором пациенты принимали вибегрон 75 мг и толтероид 4 мг, отмечено, что наиболее частым нежелательным явлением при приеме вибегрона/толтероидина (>5% в каждой группе) была АГ (8,8/8,6% соответственно). В систематическом обзоре [37] проведен анализ 5 рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось сравнение солифенацина и мирабегрона. Отмечено, что тахикардия чаще отмечалась при использовании мирабегрона. В систематическом обзоре (491 статья) и метаанализе (8 рандомизированных клинических исследований с общим числом 10 248 пациентов) показано [38], что мирабегрон в дозе 100 мг увеличивает риск АГ (отношение шансов 1,41, $p=0,08$) и аритмии (отношение шансов 2,18, $p=0,06$). Кроме того, агонисты β_3 -адренорецепторов относительно новы на рынке, часто возникают проблемы с доступностью и стоимостью.

Таким образом, троспия хлорид рассматривается в качестве препарата выбора для лечения ГАМП, особенно у коморбидных и пожилых пациентов [28]. Препарат безопасен для применения как при болезни Паркинсона, так и при рассеянном склерозе, учитывая низкий риск когнитивных нарушений при полипрагмазии [39]. В федеральных клинических рекомендациях также отмечается, что возможно применение троспия хлорида у пожилых пациентов с риском деменции и у пациентов с нейрогенными расстройствами мочеиспускания [2].

Троспия хлорид

Анализ фармакокинетики и фармакодинамики троспия хлорида позволяет отметить целый ряд его преимуществ по сравнению с третичными аминами:

1. Троспия хлорид как единственный четвертичный амин обладает наивысшим среди М-холинолитиков сродством ко всем видам М-холинорецепторов и наиболее специфичен в отношении связывания с M_2 - и M_3 -рецепторами, что позволяет предполагать его более высокую эффективность в ослаблении сокращений детрузора [40].

2. Троспия хлорид обладает двойным механизмом действия (первый раз в период циркуляции в крови, второй – при накоплении в мочевом пузыре) [41]. Накопление троспия хлорида в неизменном виде происходит в мочевом пузыре. При этом троспия хлорид вторично оказывает воздействие на М-холинорецепторы слизистой и подслизистой оболочек мочевого пузыря. Благодаря этому двойному действию троспия хлорид обладает усиленным терапевтическим эффектом, обеспечивая локальную активность для достижения раннего начала клинического эффекта и пролонгированной эффективности. Большая часть троспия хлорида (до 80%) выделяется с мочой в неизменном виде, в то время как для оксibuтинина и толтероидина этот показатель не превышает 5%. Накопление троспия хлорида в мочевом пузыре приводит к дополнительному местному воздействию. Плотность мускариновых рецепторов в уретелии значительно выше по сравнению с тканью детрузора, и уретелий способен воздействовать на подлежащие гладкомышечные клетки [40].

3. Уникальность химического строения обеспечивает троспия хлориду более высокую, чем у третичных аммониевых соединений, безопасность применения [42, 43]. Метаанализ эффективности и безопасности М-холинолитиков, в который для сравнения эффективности было включено 76 исследований (суммарно 38 662 пациента) и для выявления неблагоприятных событий – 90 исследований (39 919 пациентов), показал эффективность и безопасность троспия хлорида в дозе 40 мг/сут по сравнению с оксibuтинином, пропиверином, фезотериодином [44].

4. Троспия хлорид обладает большей гидрофильностью, чем третичные амины. Основным химическим отличием четвертичных аминов является наличие у них положительного заряда и как следствие этого –

гидрофильных свойств, в то время как третичные амины не имеют заряда и характеризуются липофильностью, что способствует более легкому проникновению через клеточные мембраны [41, 43, 45]. В связи с этим тропсия хлорид не проникает через ГЭБ [46–50], практически не вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС и реже – побочные эффекты в целом (например, сухость во рту) [48, 49, 51]. Эти клинические данные нашли подтверждение и в экспериментальном исследовании, наглядно продемонстрировавшем, что проникновение тропсия хлорида через ГЭБ не увеличивается при старении [52].

5. Тропсия хлорид не взаимодействует с активными веществами в ЦНС, не имеет центральных побочных эффектов, не имеет влияния на холинергические механизмы в мозге, не влияет на качество сна, поэтому препарат можно применять у неврологических больных [39, 53].

6. Тропсия хлорид – единственный М-холинолитик, не метаболизирующийся в печени и не влияющий на ее функции (не участвует в метаболизме ферментов из группы цитохрома Р-450) [40, 53], что предполагает возможность его безопасного применения с другими лекарственными препаратами, а также у пациентов с нарушениями функциональных печеночных проб [54].

7. Для тропсия хлорида характерно отсутствие конкуренции с другими лекарственными препаратами и изменений в действии других препаратов при совместном приеме [55], что предполагает возможность безопасного применения с другими лекарственными препаратами [54, 56].

8. Возможность безопасного применения тропсия хлорида в высоких дозах, что имеет значение у пациентов с ригидной (устойчивой) симптоматикой ГАМП [44, 56].

9. Тропсия хлорид – наиболее доступный препарат по стоимости, что обуславливает его фармакоэкономическое преимущество, имеет оптимальные соотношения цена/качество и безопасность/эффективность [56–58].

10. Тропсия хлорид – оптимальный препарат для применения у пожилых пациентов (минимум побочных эффектов, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, отсутствие печеночного метаболизма, доступная стоимость) [28, 44].

11. Тропсия хлорид в дозе более 120 мг/сут не вызывает мидриаз (обычно используемая доза не превышает 90 мг/сут). Не описано ни одного случая острого приступа глаукомы в результате применения тропсия хлорида [59, 60].

12. Тропсия хлорид – оптимальный препарат для применения у пациентов с риском деменции и уже существующими когнитивными нарушениями [28, 39, 55, 60].

13. Тропсия хлорид – оптимальный препарат для лечения расстройств мочеиспускания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и постковидным синдромом [61–63]. Американские урологи [64] отмечают, что у пациентов с COVID-19 *de novo* развились тяжелые мочеполовые симптомы, в первую оче-

редь увеличение частоты мочеиспускания ≥ 13 эпизодов за 24 ч и ноктурия ≥ 4 эпизодов за ночь. Эти сопутствующие мочевого симптомы первоначально были обозначены как ассоциированный с COVID-19 цистит (САС) [65]. В дальнейшем урологами были описаны [66] пациенты после COVID-19 с новыми или ухудшающимися симптомами ГАМП, отмеченными ранее как САС.

На российском фармацевтическом рынке в течение 20 лет присутствует представленный эксклюзивным дистрибьютором в РФ – компанией PRO.MED.CS Praha, a.s. (Чешская Республика), оригинальный препарат тропсия хлорида – Спазмекс® компании Dr. R. Pflieger, Chemische Fabric, GmbH (Германия). Препарат выпускается в таблетках по 5, 15 и 30 мг. Благодаря своей безопасности – отсутствию воздействия на ЦНС и отсутствию метаболизма в печени дозу препарата Спазмекс® возможно титровать, т.е. увеличивать дозу при слабом результате или его отсутствии.

Препарат назначают внутрь взрослым и детям старше 12 лет. Режим дозирования и длительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Таблетки следует принимать до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Обычный режим дозирования:

- таблетки 5 мг – назначают по 2–3 таблетки 3 раза в сутки (30–45 мг) с интервалом в 8 ч; при суточной дозе 45 мг допустимо принимать по 30 мг утром и 15 мг вечером;

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг – назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом в 8 ч; суточная доза – 45 мг;

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг – назначают по 1/2 таблетки 3 раза в сутки или по 1 таблетке утром и 1/2 таблетки вечером; суточная доза – 45 мг.

При необходимости возможно увеличение дозы до 30 мг 3 раза в сутки, максимальная суточная доза препарата Спазмекс® составляет 90 мг/сут.

Изучение эффективности и безопасности различных доз препарата Спазмекс® для больных идиопатическим ГАМП проведено в широкомасштабной наблюдательной программе «Ресурс» [67–69], в которую были включены 669 пациентов с идиопатическим ГАМП – 359 женщин и 310 мужчин. На 1-м визите всем пациентам назначали Спазмекс® в стандартной дозе 45 мг/сут. Результаты лечения оценивали на 4 последующих визитах через 3, 6, 9 и 12 нед. В зависимости от результатов обследования дозу препарата снижали при наличии нежелательных явлений и увеличивали при недостаточном эффекте лечения. Через 12 нед 102 больных принимали препарат в дозировке 30 мг/сут, 241 – 45; 257 – 60 и 22 – 75 мг/сут. Таким образом, индивидуальный подход к выбору дозы препарата Спазмекс® для больных идиопатической формой ГАМП может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности [67–69].

Эффективность и безопасность троспия хлорида (Спазмекс®) у женщин в лечении ГАМП, обусловленного различными причинами, продемонстрирована в целом ряде отечественных и зарубежных исследований [70–75]. Троспия хлорид безопасен и эффективен у мужчин с ГАМП [76, 77] и расстройствах мочеиспускания, связанных с органической патологией [78–81].

В педиатрической практике применение препарата Спазмекс® способствует сокращению случаев энуреза, уменьшению числа императивных позывов к мочеиспусканию и императивного недержания мочи, повышению среднеэффективной емкости мочевого пузыря, при этом лечение препаратом Спазмекс® являлось безопасным, хорошо переносилось больными [82–85].

Заключение

Наличие на российском фармацевтическом рынке четвертичного аммониевого соединения троспия хлорида (Спазмекс®) позволяет проводить эффективную и безопасную фармакотерапию ГАМП, в том числе и у коморбидных пациентов, не ограничиваясь лишь гигиеническими рекомендациями.

Основные показания к назначению препарата Спазмекс®:

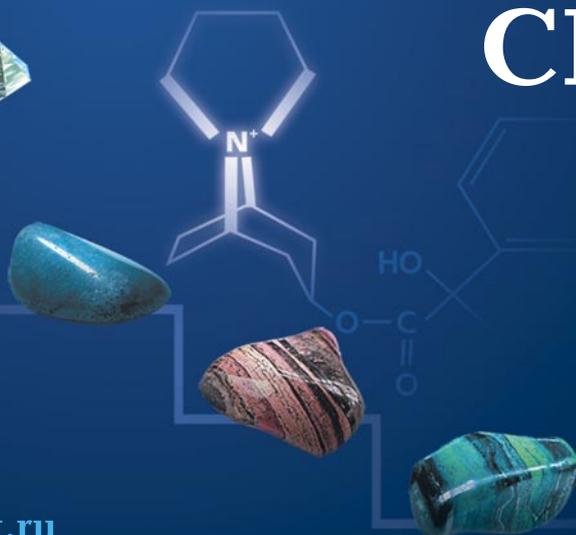
- ГАМП, сопровождающийся недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и увеличением частоты мочеиспусканий (при идиопатической гиперактивности детрузора негормональной и неорганической этиологии);
- смешанные формы недержания мочи;
- спастические нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря (при нейрогенной гиперактивности/гиперрефлексии детрузора на фоне рассеянного склероза, спинальных травм, врожденных и приобретенных заболеваний спинного мозга, инсультов, паркинсонизма);
- детрузор-сфинктер-диссинергия на фоне интермиттирующего катетеризма;
- поллакиурия, ноктурия;
- ночной и дневной энурез;
- комплексная терапия циститов, сопровождающихся императивной симптоматикой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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



ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ
АМИН



СПАЗМЕКС®

троспия хлорид табл. 5 мг, 15 мг и 30 мг



PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.spasmex.ru

П. № 016196/01 – 04.03.2012, П. № 016196/02 – 04.03.2012

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ГМП)

- Большая международная и российская доказательная база, высокий уровень доказательств
- В отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер¹
не обладает центральными эффектами, не вызывает расстройства сна, внимания, сомноленции и пр.
- Не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450¹
- Хорошая переносимость троспия хлорида позволяет увеличивать дозу Спазмекса до достижения оптимального терапевтического эффекта без ущерба его безопасности^{2,3}

1. Abrams P., et al. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. 5th Edition, ICDU-EAU 2013.

2. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.

3. За исключением случаев, когда препарат следует принимать с осторожностью, согласно инструкции по применению Спазмекс

Уполномоченный представитель производителя в России АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. (495) 679-07-03, e-mail: info@promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Литература / References

- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2019. <https://www.litres.ru/dmitriy-truhan/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-sindromov-i-simpt-55287956>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of the main syndromes and symptoms in diseases of the kidneys and urinary tract. Moscow: Practical medicine, 2019. <https://www.litres.ru/dmitriy-truhan/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-sindromov-i-simpt-55287956> (in Russian).
- Клинические рекомендации. Недержание мочи. 2024. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. Clinical recommendations. Urinary incontinence. 2024. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/8_2 (in Russian).
- Трухан Д.И., Юренев Г.Л., Чусова Н.А. Недержание мочи: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(1):52-61.
- Trukhan D.I., Yurenev G.L., Chusova N.A. Urinary incontinence: topical aspects of the clinic, diagnosis and treatment at the stage of primary health care. *The directory of the polyclinic doctor*. 2019;(1):52-61 (in Russian).
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21(2):167-78. DOI: 10.1002/nau.10052
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37-49. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02243-4
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study. *BJU Int* 2001;87(9):760-6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20(6):327-36. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Incontinence. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50(6):1306-14. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
- Stenzelius K, Mattiasson A, Hallberg IR, Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. *NeuroUrol Urodyn* 2004;23(3):211-22. DOI: 10.1002/nau.20030
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях почек и мочевых путей. Уч. пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2018.
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of the main symptoms and syndromes in diseases of the kidneys and urinary tract. A study guide. Novokuznetsk: Polygraphist, 2018. (in Russian).
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Быстрова Д.А. Диагностический и лечебный алгоритм при недержании мочи. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(6):39-41. www.elibrary.ru/item.asp?id=21810788
- Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bystrova D.A. Diagnostic and therapeutic algorithm for urinary incontinence. *The directory of the polyclinic doctor*. 2013;(6):39-41. www.elibrary.ru/item.asp?id=21810788 (in Russian).
- Трухан Д.И., Быстрова Д.А., Романов Н.А. Недержание мочи: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(9):54-9. www.elibrary.ru/item.asp?id=23417380
- Trukhan D.I., Bystrova D.A., Romanov N.A. Urinary incontinence: topical aspects of the clinic, diagnosis and treatment. *The directory of the polyclinic doctor*. 2014;(9):54-9. www.elibrary.ru/item.asp?id=23417380 (in Russian).
- Трухан Д.И., Чуянова Ю.С., Макушин Д.Г. Проблема недержания мочи сквозь призму коморбидности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(9):11-23. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00103
- Trukhan D.I., Chuyanov Yu.S., Makushin D.G. The problem of urinary incontinence through the prism of comorbidity. *Clinical review for general practice*. 2021;(9):11-23. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00103 (in Russian).
- Akbar A, Liu K, Michos ED et al. Association of overactive bladder with hypertension and blood pressure control: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens* 2022;35(1):22-30. DOI: 10.1093/ajh/hpaa186
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract* 2014;20(9):977-89. DOI: 10.4158/EP14280.PS
- Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Microvascular complications and prevalence of nocturia in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo study. *Urology* 2016;(93):147-51. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.017
- Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Microvascular complications and prevalence of urgency incontinence in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *Intern Med* 2017;56(8):889-93. DOI: 10.2169/intermalmedicine.56.8063
- Трухан Д.И., Гаврилов А.С., Мазуров А.Л. Коррекция антигипертензивной терапии у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011;(12):34-5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17259251>
- Trukhan D.I., Gavrilov A.S., Mazurov A.L. Correction of antihypertensive therapy in patients with overactive bladder. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2011;(12):34-5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17259251> (in Russian).
- Gamé X, Phé V. Pathophysiology of overactive bladder. *Prog Urol* 2020;30(14):873-79. DOI: 10.1016/j.purol.2020.08.003
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нейрология. Эндокринология. Гематология. Уч. пособие. СПб: СпецЛит, 2023. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. A study guide. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252> (in Russian).
- Клинические рекомендации. Недержание мочи. Минздрав России. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/8_1
- Clinical recommendations. Urinary incontinence. The Ministry of Health of Russia. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/8_1 (in Russian).
- Трухан Д.И., Юренев Г.Л., Макушин Д.Г., Чусова Н.А. Симптомы нижних мочевых путей: дифференциальный диагноз на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(3):23-8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41351801>
- Trukhan D.I., Yurenev G.L., Makushin D.G., Chusova N.A. Symptoms of the lower urinary tract: differential diagnosis at the stage of primary health care. *The directory of the polyclinic doctor*. 2019;(3):23-8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41351801> (in Russian).
- Nambiar AK, Bosch R, Cruz F et al. EAU Guidelines on assessment and non-surgical management of urinary incontinence. *Eur Urol* 2018;73(4):596-609. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.031
- Gacci M, Sakalis VI, Karavitakis M et al. European Association of Urology guidelines on male urinary incontinence. *Eur Urol* 2022;82(4):387-98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.05.012
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей. Новокузнецк, 2024. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69184432>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. Diseases of the kidneys and urinary tract. Novokuznetsk, 2024. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69184432> (in Russian).
- Ikedo K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366(2):97-103. DOI: 10.1007/s00210-002-0554-x
- Nelson CP, Gupta P, Napier CM et al. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1255-65. DOI: 10.1124/jpet.104.067140
- Bhida AA, Digesu GA, Swift S. Overactive bladder medication – do we need to revisit tropsium chloride for our elderly patients? *Int Urogynecol J* 2023;34(5):961-62. DOI: 10.1007/s00192-023-05559-5
- Alkis O, Ozlu A, Kartal IG et al. How effectively do we apply first-line treatment in overactive bladder? *Int Urogynecol J* 2022;(33):2299-306. DOI: 10.1007/s00192-022-05279-2
- Duong V, Iwamoto A, Pennycook J et al. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J* 2021;(32):2693-702. DOI: 10.1007/s00192-021-04909-5
- Dmochowski RR, Thai S, Iglay K et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2021;40(1):28-37. DOI: 10.1002/nau.24536
- Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Cognitive effects of anticholinergic load in women with overactive bladder. *Clin Interv Aging* 2020;(15):1493-503. DOI: 10.2147/CIA.S252852
- Menhaji K, Cardenas-Trowers OO, Chang OH et al. Anticholinergic prescribing pattern changes of urogynecology providers in response to evidence of potential dementia risk. *Int Urogynecol J* 2021;(32):2819-26. DOI: 10.1007/s00192-021-04736-8
- Alhasso A, Glazener CM, Pickard R, N'dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005(3):CD001842. DOI: 10.1002/14651858.CD001842.pub2
- Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ et al. Efficacy of vibegron and mirabegron for overactive bladder: A systematic literature review and indirect treatment comparison. *Adv Ther* 2021;38(11):5452-64. DOI: 10.1007/s12325-021-01902-8
- Staskin D, Frankel J, Varano S et al. Once-daily vibegron 75 mg for overactive bladder: Long-term safety and efficacy from a double-blind extension study of the international phase 3 trial (EMPOUR). *J Urol* 2021;205(5):1421-29. DOI: 10.1097/JU.0000000000001574
- Wang J, Zhou Z, Cui Y et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2019;38(1):22-30. DOI: 10.1002/nau.23863
- Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018;25(3):196-205. DOI: 10.1111/iju.13498
- Коршунова Е.С., Коршунов М.Н., Нужный Е.П. и др. Нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь: фокус на когнитивную функцию. *Урология*. 2021;(5):35-40. DOI: 10.18565/urology.2021.5.35-40

- Korshunova E.S., Korshunov M.N., Nuzhny E.P., etc. Neurogenic overactive bladder: focus on cognitive function. *Urology*. 2021;(5):35-40. DOI: 10.18565/urology.2021.5.35-40 (in Russian).
40. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(7):701-20. DOI: 10.2165/00003088-200544070-00003
 41. Biastre K, Burnakis T. Trospium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 2009;43(2):283-95. DOI: 10.1345/aph.1L160
 42. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(2):167-74. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x
 43. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005;27(2):144-53. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.02.014
 44. Buser N, Ivic S, Kessler TM et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: Network meta-analyses. *Eur Urol* 2012;62(6):1040-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.060
 45. Madersbacher H, Rovner E. Trospium chloride: The European experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(10):1373-80. DOI: 10.1517/14655666.7.10.1373
 46. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(8):1618-19. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02988.x
 47. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64(9):1294-300. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02433.x
 48. Wiedemann A, Anding R, Kirschner-Hermanns R. Characteristics of urinary incontinence in the elderly. *Urologe A* 2014;53(10):1543-50. DOI: 10.1007/s00120-014-3608-z
 49. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C et al.; Groupe de recherche appliquée à la pelvi-périnéologie de la personne âgée (GRAPPPA). Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol* 2014;24(11):672-81. DOI: 10.1016/j.purol.2014.06.003
 50. Bexten M, Oswald S, Grube M et al. Expression of drug transporters and drug metabolizing enzymes in the bladder urothelium in man and affinity of the bladder spasmolytic trospium chloride to transporters likely involved in its pharmacokinetics. *Mol Pharm* 2015;12(1):171-78. DOI: 10.1021/mp500532x
 51. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64(11):1535-40.
 52. Kranz J, Petzinger E, Geyer J. Brain penetration of the OAB drug trospium chloride is not increased in aged mice. *World J Urol* 2013;31(1):219-24. DOI: 10.1007/s00345-011-0803-z
 53. Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. *Drugs Aging* 2005;22(12):1013-28. DOI: 10.2165/00002512-200522120-00003
 54. Notz HJ, Hautumm B, Werdier D et al. Trospium chloride once daily for overactive bladder syndrome: results of a multicenter observational study. *Urologe A* 2013;52(1):65-70. DOI: 10.1007/s00120-012-2989-0
 55. Geoffrion R; Urogynaecology Committee. Treatments for overactive bladder: Focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(11):1092-101. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35440-8
 56. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевого пузыря у сложного пациента: какой препарат выбрать? *Урология*. 2021;(1):120-5. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
 57. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь: какой препарат выбрать? *Урология*. 2021;(1):120-5. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125 (in Russian).
 57. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Троспия хлорид (спазмекс) в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. *Consilium Medicum*. 2011;(7):16-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226027>
 57. Shkolnikov M.E., Krivoborodov G.G., Efremov N.S. Trospium chloride (spasmex) in the treatment of patients with overactive bladder. *Consilium Medicum*. 2011;(7):16-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226027> (in Russian).
 58. Данилов В.В., Вольных И.Ю. Обоснование назначения троспия хлорида в первой линии терапии при гиперактивном мочевого пузыре. *Фарматека*. 2023;(1-2):226-31. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.226-230
 58. Danilov V.V., Volnykh I.Yu. Justification of the appointment of trospium chloride in the first line of therapy for overactive bladder. *Pharmateca*. 2023;(1-2):226-31. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.226-230 (in Russian).
 59. Kachru N, Holmes HM, Johnson ML et al. Antimuscarinic use among older adults with dementia and overactive bladder: A Medicare beneficiaries study. *Curr Med Res Opin* 2021;37(8):1303-13. DOI: 10.1080/03007995.2021.1920899
 60. Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н. Сохранение когнитивных функций у пациентов пожилого возраста: важность гериатрического подхода. *Справочник поликлинического врача*. 2017;(5):15-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32210910>
 60. Kotoskaya Yu.V., Ostapenko V.S., Tkacheva O.N. Preservation of cognitive functions in elderly patients: the importance of the geriatric approach. *The directory of the polyclinic doctor*. 2017;(5):15-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32210910> (in Russian).
 61. Кульчавеня Е.В. Постковидный синдром в урологии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(4):66-72. DOI: 10.47407/kr2022.3.4.00154
 61. Kulchavenya E.V. Postcovid syndrome in urology. *Clinical review for general practice* 2022;(4):66-72. DOI: 10.47407/kr2022.3.4.00154 (in Russian).
 62. Борисов В.В. Значение диагностики и терапии урологических осложнений COVID-нейроинфекции для внутренней медицины. *Терапия*. 2022;(1):142-51. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.142-151
 62. Borisov V.V. The importance of diagnosis and therapy of urological complications of COVID-neuroinfection for internal medicine. *Therapy*. 2022;(1):142-51. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.142-151 (in Russian).
 63. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю. Влияние вируса SARS-COV-2 на мочевого пузыря. *Урология*. 2023;(1):41-5. DOI: 10.18565/urology.2023.1.41-45
 63. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Y. The effect of the SARS-COV-2 virus on the bladder. *Urology*. 2023;(1):41-5. DOI: 10.18565/urology.2023.1.41-45 (in Russian).
 64. Lamb LE, Dhar N, Timar R et al. COVID-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (CAC). *Med Hypotheses* 2020;(145):110375. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110375
 65. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания/патологические состояния почек и мочевых путей. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(1):6-15. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00111
 65. Trukhan D.I. New coronavirus infection (COVID-19) and diseases/pathological conditions of the kidneys and urinary tract. *Clinical review for general practice*. 2022;(1):6-15. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00111 (in Russian).
 66. Lamb LE, Timar R, Wills M et al. Long COVID and COVID-19-associated cystitis (CAC). *Int Urol Nephro*. 2022;54(1):17-21. DOI: 10.1007/s11255-021-03030-2
 67. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С., Школьников М.Е. Высокие дозы троспия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС. *Consilium Medicum*. 2015;(12):64-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25338965>
 67. Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S., Shkolnikov M.E. High doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurological diseases. The data of the multicenter observation program is a RESOURCE. *Consilium Medicum*. 2015;(12):64-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25338965> (in Russian).
 68. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Троспия хлорид в лечении гиперактивного мочевого пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы «РЕСУРС»). *Consilium Medicum*. 2016;(7):55-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27327199>
 68. Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S. Trospium chloride in the treatment of overactive bladder in elderly and senile patients with neurological diseases (data from the multicenter observational program «RESOURCE»). *Consilium Medicum*. 2016;(7):55-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27327199> (in Russian).
 69. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С., Школьников М.Е. Высокие дозы троспия хлорида у больных с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем. Данные мультицентровой наблюдательной программы «РЕСУРС». *Урология*. 2016;(4):29-34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27390767>
 69. Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S., Shkolnikov M.E. High doses of trospium chloride in patients with idiopathic overactive bladder. Data from the multicenter large-scale observation program «RESOURCE». *Urology*. 2016;(4):29-34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27390767> (in Russian).
 70. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Лучинский С.А. и др. Роль троспия хлорида в лечении женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Гинекология*. 2012;(4):83-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17962101>
 70. Shkolnikov M.E., Krivoborodov G.G., Luchinsky S.A. et al. The role of trospium chloride in the treatment of women with overactive bladder syndrome. *Gynecology*. 2012;(4):83-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17962101> (in Russian).
 71. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Лучинский С.А. и др. Новые тенденции фармакотерапии женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Фарматека*. 2012;(12):31-5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246748>
 71. Shkolnikov M.E., Krivoborodov G.G., Luchinsky S.A. et al. New trends in pharmacotherapy for women with overactive bladder syndrome. *Pharmateca*. 2012;(12):31-5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246748> (in Russian).
 72. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов Вал.В., Данилов Вит.В. Вопросы назначения М-холинолитиков после операции синтетического слинга у женщин. *Consilium Medicum*. 2017;(7):45-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30311165>
 72. Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Danilov V.V., Danilov V.V. Issues of prescribing M-cholinolytics after synthetic sling surgery in women. *Consilium Medicum*. 2017;(7):45-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30311165> (in Russian).
 73. Geller EJ, Dumond JB, Bowling JM et al. Effect of trospium chloride on cognitive function in women aged 50 and older: A randomized trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017;23(2):118-23. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000374
 74. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А. и др. Расстройства мочеиспускания после родов: методы коррекции. *Consilium Medicum*. 2018;(6):66-9. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69

- Pyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Chikisheva A.A. et al. Urinary disorders after childbirth: methods of correction. *Consilium Medicum*. 2018;(6):66-9. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69 (in Russian).
75. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Севрюков Ф.А. и др. Объективизация изменений уродинамики нижних мочевых путей при назначении М-холинолитиков у женщин с недержанием мочи. *Фарматека*. 2024;(6):201-6. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.6.201-206
- Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Sevryukov F.A. et al. Objectification of changes in the urodynamics of the lower urinary tract when prescribing M-cholinolytics in women with urinary incontinence. *Pharmateca*. 2024;(6):201-6. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.6.201-206 (in Russian).
76. MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA et al. Safety and efficacy of once-daily trospium chloride extended-release in male patients with overactive bladder. *Urology*. 2011;77(1):24-9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.469.77
77. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Роль тропсия хлорида (Спазмекс) в лечении мужчин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и аденомой предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2012;(7):43-6.
- Shkolnikov M.E., Krivoborodov G.G., Efremov N.S. The role of trospium chloride (Spasmex) in the treatment of men with symptoms of an overactive bladder and prostate adenoma. *Consilium Medicum*. 2012;(7):43-6. (in Russian).
78. Кульчавеня Е.В., Брижатиук Е.В., Бреусов А.А. Гиперактивный мочевой пузырь как маска хронического простатита. *Урология*. 2012;(6):43-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18225241>
- Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Breusov A.A. Hyperactive bladder as a mask of chronic prostatitis. *Urology*. 2012;(6):43-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18225241> (in Russian).
79. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. и др. Применение М-холиноблокаторов в комплексном лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Фарматека*. 2013;(3):57-60. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18911759>
- Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Vinarov A.Z. et al. The use of M-holinoblockers in the complex treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Pharmateca*. 2013;(3):57-60. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18911759> (in Russian).
80. Yan M, Xue P, Wang K et al. Does combination therapy with tamsulosin and trospium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol* 2017;193(9):714-21. DOI: 10.1007/s00066-017-1162-5
81. Kosilov K, Loparev S, Kuzina I et al. The effective tool for self-assessment of adherence to treatment in patients with benign prostatic obstruction and overactive bladder symptoms. *Aging Male* 2017;20(1):39-44. DOI: 10.1080/13685538.2016.1247435
82. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Современные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрия*. Прил. к журн. *Consilium Medicum*. 2004;(1):33-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21090899>
- Korovina N.A., Zakharova I.N., Mumladze E.B. et al. Modern approaches to the treatment of urinary tract infections in children. *Pediatrics*. Adj. to the Journal. *Consilium Medicum*. 2004;(1):33-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21090899> (in Russian).
83. Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Эффективность применения препарата «Спазмекс» при нестабильном мочевом пузыре у детей. *Педиатр*. 2004;(2):48-53. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21463184>
- Osipov I.B., Lebedev D.A. The effectiveness of the drug «Spasmex» in unstable bladder in children. *Pediatrician*. 2004;(2):48-53. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21463184> (in Russian).
84. Новожилов Е.В., Яновой В.В., Малаев А.А., Завгородний В.Н. Неинвазивный уродинамический мониторинг в оценке эффективности консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009;(3):58-60. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13052092>
- Novozhilov E.V., Yanova V.V., Malaev A.A., Zavgorodny V.N. Noninvasive urodynamic monitoring in evaluating the effectiveness of conservative treatment of overactive bladder in children. *Far Eastern Medical Journal*. 2009;(3):58-60. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13052092> (in Russian).
85. Fahmy A, Youssif M, Rhashad H et al. Combined low-dose antimuscarinics for refractory detrusor overactivity in children. *J Pediatr Urol* 2016;12(4):219.e1-5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.023

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

Калиниченко Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: kalinaur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6270-4992

Поступила в редакцию: 04.12.2024

Поступила после рецензирования: 17.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Dmitry A. Kalinichenko – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: kalinaur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6270-4992

Received: 04.12.2024

Revised: 17.12.2024

Accepted: 19.12.2024



Клинический случай

Уникальный клинический случай находки инородного тела в практике врача-оториноларинголога

М.А. Козаренко¹, К.О. Самсонова^{1✉}, Е.С. Приймак², В.И. Егоров³, П.М. Дахадаева¹¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;² ГБУЗ СПб «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия;³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉daxadaeva@list.ru

Аннотация

В данной статье рассмотрен уникальный клинический случай находки металлического инородного тела в виде стержня (швейная игла) в полости черепа у пациентки 71 года, поступившей в ГБУЗ СПб «Городская больница №26». До момента обследования пациентка не знала о существовании данного инородного тела и не смогла предоставить никаких анамнестических данных о том, как оно могло попасть в полость черепа. Скорее всего оно было введено в полость черепа в младенчестве через еще не окостеневший родничок. К сожалению, еще в прошлом веке данная практика убийства новорожденных детей была весьма распространена, однако не все младенцы после таких манипуляций погибали.

Ключевые слова: инородное тело, игла, череп, оториноларингология.**Для цитирования:** Козаренко М.А., Самсонова К.О., Приймак Е.С., Егоров В.И., Дахадаева П.М. Уникальный клинический случай находки инородного тела в практике врача-оториноларинголога. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 61–64. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00551

Clinical Case

An unusual clinical case of a foreign body in the practice of an otorhinolaryngologist

Marina A. Kozarenko¹, Ksenia O. Samsonova^{1✉}, Ekaterina S. Priimak², Viktor I. Egorov³, Patimat M. Dakhadaeva¹¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;² City Hospital No 26, Saint Petersburg, Russia;³ Vladimírsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉daxadaeva@list.ru

Abstract

This article will consider a unique clinical case of an accidental finding of a metallic foreign body in the form of a rod (sewing needle) in the cranial cavity of a 71-year-old patient admitted to the city budgetary healthcare institution of St. Petersburg City Hospital No 26. Prior to the examination, the patient didn't know about the existence of this foreign body and couldn't provide any anamnestic information about how it could have entered the cranial cavity. Most likely, it was introduced into the cranial cavity in infancy through a not yet ossified fontanelle. Unfortunately, even in the last century, this practice of killing newborn children was very common, but not all babies died after such manipulations.

Keywords: foreign body, needle, cranium, skull, otorhinolaryngology.**For citation:** Kozarenko M.A., Samsonova K.O., Priimak E.S., Egorov V.I., Dakhadaeva P.M. An unusual clinical case of a foreign body in the practice of an otorhinolaryngologist. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 61–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00551

Актуальность

Инородные тела в лор-органах далеко не самая редкая ситуация в практике врача-оториноларинголога. В литературе описано много случаев проглатывания и вдыхания каких-либо предметов детьми и взрослыми. Как правило, это бывают детали игрушек, какие-то бытовые предметы, с которыми играют дети или используют в своей работе взрослые.

Жалобы пациентов с инородным телом могут быть весьма разнообразны, начиная от их отсутствия и до яркой клинической картины с выраженной болью, дис-

комфортом и значительным ухудшением качества жизни [1]. Во многих случаях симптоматика зависит от локализации инородного тела, его размера и количества [2]. Так, многие «носители» инородных тел долгое время могут даже не подозревать о их наличии, а клиническая симптоматика может проявиться только спустя длительный период времени [3, 4].

Д.М. Мустафаев и В.И. Егоров описывают различные случаи находок инородных тел в дыхательных путях и пищевом тракте у детей (декоративных камней, светодиодных лампочек, шурупов и т.д.), проглоченных

случайно во время игры или резкого вдоха. Среди необычных находок у взрослых можно отметить зубные протезы в нижних дыхательных путях, точилку, чайную ложку, случайно попавшую в пищевод при неаккуратной попытке самостоятельного исследования глотки [5, 6].

Касательно колюще-режущих предметов известны случаи удаления булавок и швейных игл из трахеи и пищевода, ножа – из полости носа, попавшего туда во время бытовой травмы (взрыв в гараже) [7, 8].

Инородные тела могут обнаруживаться также и во внутричерепной области, чаще всего это бывает вследствие открытой черепно-мозговой травмы или проникающего ранения головы и шеи [9]. Как правило, в качестве инородного тела могут выступать фрагменты поврежденных костей, реже – куски дерева или стекла, какие-либо бытовые предметы, например гвозди [10]. В военное время нередки случаи огнестрельных ранений и взрывов, и, как следствие, инородным телом могут служить пули и осколки [11]. Также описаны случаи, когда после хирургических операций в полости черепа оставались инородные тела в виде ваты, кусочков марли и т.д.

Еще одним изощренным способом попадания инородного тела в полость черепа является его намеренное внедрение через область родничка новорожденным детям. Как правило, в таких случаях в качестве инородного тела служила швейная игла. Данный способ детоубийства был весьма распространен в прошлые века. Однако не все дети в результате данной манипуляции погибали. В литературе описано около 50 случаев случайно обнаруженных швейных игл в полости черепа у пациентов в уже зрелом возрасте [12]. Первый, кто опубликовал подобный случай в 1914 г., был Мейкснер [13]. Позднее Аббас Амирджамшиди сделал самый большой обзор имеющихся на сегодняшний день случаев, добавив к ним несколько своих [14].

Как бы то ни было любое инородное тело в полости черепа представляет собой опасность, являясь потенциальным очагом и благоприятной средой для развития инфекции головного мозга и близлежащих тканей [15].

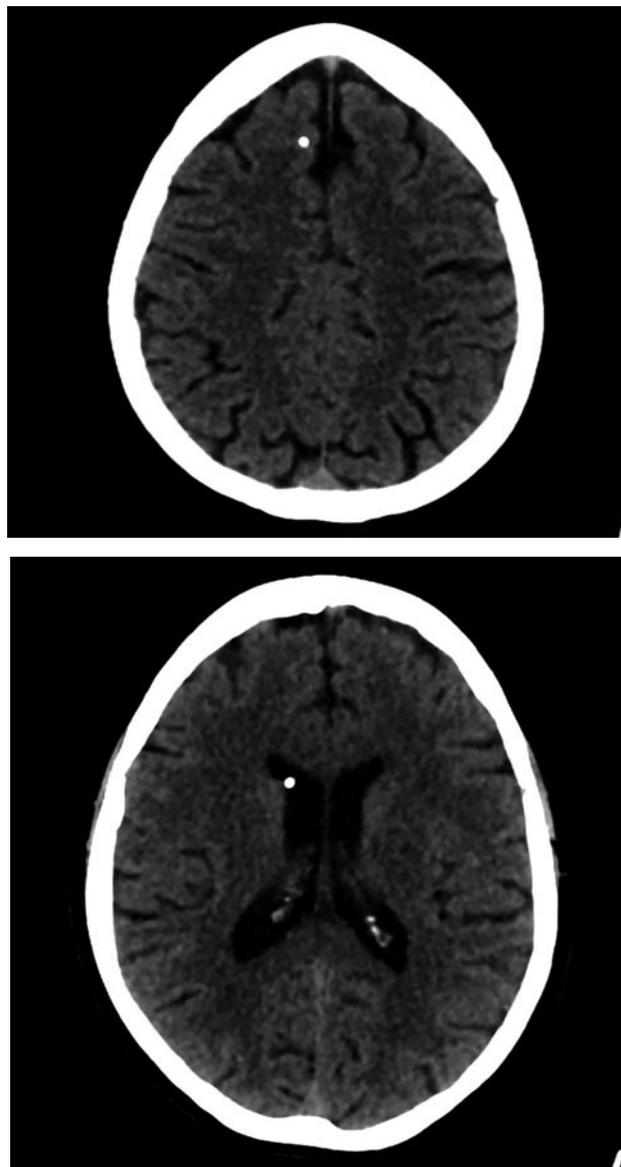
Клинический случай

Пациентка И., 71 год, 15 ноября 2023 г. по экстренным показаниям поступила в оториноларингологическое отделение ГБУЗ «Городская больница №26» г. Санкт-Петербурга, являющееся клинической базой ФГБУ СПб НИИ ЛОР Минздрава России и кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Пациентка была осмотрена в приемном отделении.

При поступлении предъявляла жалобы на дискомфорт в области лба, небольшой отек в лобной области, слабость. На момент осмотра считала себя больной около 7 дней, когда появились первые симптомы острой респираторной вирусной инфекции. Самостоятельно не лечилась. Обратилась в поликлинику по месту жительства, после чего была направлена в СПб

Рис. 1. МСКТ головного мозга в аксиальной проекции.

Fig. 1. Brain MSCT, axial slice.



ГБУЗ «Городская больница №26». Из хронических заболеваний отмечала гипертоническую болезнь. Операции и травмы отрицала.

Объективно: состояние пациентки средней тяжести, ближе к удовлетворительному. Менингеальные и общемозговые симптомы, а также очаговая неврологическая симптоматика отсутствовали. Артериальное давление 134/86 мм рт. ст. Температура тела 36,8 °С.

Риноскопия: наружный нос правильной формы. Пальпация и перкуссия придаточных пазух безболезненная, в лобной области незначительный отек. Слизистая полости носа розовая, влажная, отделяемое слизистое. Носовые ходы свободные. Перегородка носа S-образно искривлена. Носовые раковины не изменены. Остальные лор-органы в пределах нормы.

Пациентке были выполнены клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови.

Рис. 2. Рентген головного мозга в сагиттальной проекции.
Fig. 2. Brain X-ray, sagittal image.



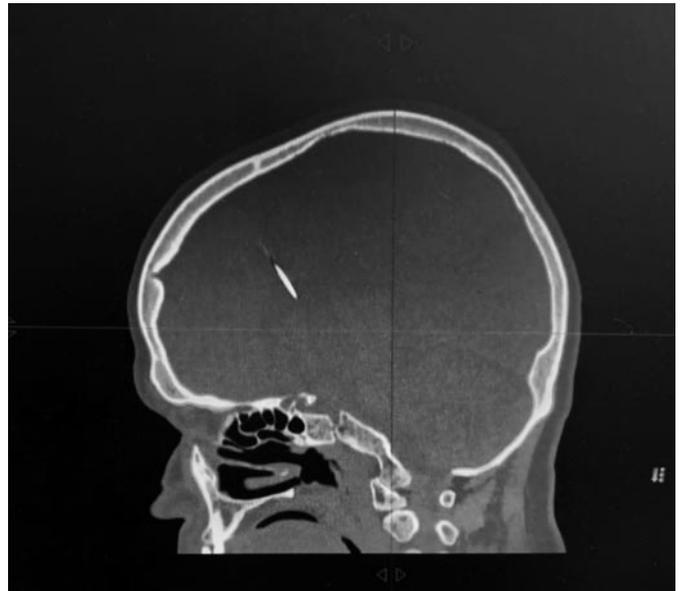
Рис. 3. Рентген головного мозга в коронарной проекции.
Fig. 3. Brain X-ray, coronal image.



Результаты лабораторных исследований в пределах нормы.

Также 15.11.2023 была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, по результатам которой в парасагитальном отделе правой лобной доли определялось плотное инородное тело в виде стержня диаметром 5 мм и длиной 34 мм, дистальный конец которого находился в полости правого бокового желудочка. Ликворные пространства расширены. Срединные структуры не смещены. Базальные цистерны не деформированы. Околоносовые пазухи, ячейки, антрум и барабанная полость височных костей

Рис. 4. МСКТ головного мозга в сагиттальной проекции.
Fig. 4. Brain MSCT, sagittal slice.



пневматизированы. Костно-травматические повреждения не выявлены.

На металлическом инородном теле нет признаков изгиба. Также на снимке видно, что инородное тело обращено острием вниз, из чего можно сделать вывод, что кто-то целенаправленно его ввел в полость черепа. Также, как было сказано, костно-травматические повреждения на снимке отсутствуют. По всем внешним признакам и известной нам информации можно совершенно точно определить, что данное инородное тело является швейной иглой. Также невозможно, чтобы она проникла в мозг через череп в результате травмы или какого-либо несчастного случая. Никаких травм в анамнезе пациентка не помнит.

Впоследствии пациентка была осмотрена нейрохирургом и госпитализирована в нейрохирургическое отделение для дообследования.

Неврологическое состояние. Сознание ясное. Зрачки круглые, OD=OS, реагируют на свет. Движения глазных яблок не ограничены, нистагма не наблюдается. Носогубные и губные складки симметричны. На верхних и нижних конечностях активны надкостничные и сухожильные рефлексы (D=S). При проведении пробы Ромберга состояние стабильное. Тремор отсутствует. Слух: шепот – 6 м на оба уха.

От удаления инородного тела пациентка отказалась. Как было известно, ранее оно не влияло на качество жизни. Так как данных по поводу неврологической патологии не было выявлено, на следующий день пациентка была выписана.

Заключение

Таким образом, инородные тела лор-органов и полости черепа могут быть абсолютно разными по своему происхождению и проявлению клинической симптома-

тики. Поэтому часто невозможно с точностью диагностировать наличие инородного тела, опираясь только на клиническую картину и симптоматику без инструментального осмотра, особенно когда патологических изменений и неврологической симптоматики в головном мозге не наблюдается. Инородные тела головного мозга, в частности желудочков мозга, встречаются не

так часто, их наличие создает трудности в выборе метода и сроков лечения. Показаниями к их удалению являются миграция, развитие окклюзионной гидроцефалии и инфекционных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Rahimizdeh A, Sabouri-Daylami M, Tabataba M et al. Intracranial sewing needles. *Neurosurgery* 1987;20:666 (letter). DOI: 10.1097/00006123-198704000-00030
- Polin Z, Kaner T. Intracranial metallic foreign bodies in a man with a headache. *Neurol Int* 2012;3(4). DOI: 10.4081/ni.2012.e18
- Maghsoudi M, Shahbazzadegan B, Pezeshki A. Asymptomatic intracranial foreign body: An incidental finding on radiography. *Trauma Mon* 2016;2(2). DOI: 10.5812/traumamon.22206
- Deveer M, Imamoglu F, Imamoglu C, Okten S. An incidental case of asymptomatic intracranial foreign body on CT. *BMJ Case Rep* 2013.
- Мустафаев Д.М. Необычное инородное тело (зубной протез) нижних отделов дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):117-8. Mustafaev D.M. Unusual foreign body (denture) of the lower respiratory tract. *Russian otorhinolaryngology*. 2017;(4):117-8. (in Russian).
- Мустафаев Д.М. Необычное инородное тело пищевода у взрослого. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):80-1. DOI: 10.17116/otorino201681280-81 Mustafaev D.M. An unusual foreign body in the oesophagus of an adult subject. *Russian bulletin of otorhinolaryngology*. 2016;81(2):80-1. DOI: 10.17116/otorino201681280-81 (in Russian).
- Мустафаев Д.М., Марченко А.С. Открытая английская булавка в пищеводе у годовалого ребенка *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):51-2. DOI: 10.17116/otorino20188306151 Mustafaev D.M., Marchenko A.S. An open safety pin in the oesophagus of a one-year old child. *Russian bulletin of otorhinolaryngology*. 2018;83(6):51-2. DOI: 10.17116/otorino20188306151 (in Russian).
- Мустафаев Д.М. Крупное инородное тело трахеи (швейная игла). *Российская оториноларингология*. 2017;(3):126-9. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-126-129 Mustafaev D.M. A large foreign body of the trachea (sewing needle). *Russian otorhinolaryngology*. 2017;(3):126-9. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-126-129 (in Russian).
- Bakay L, Glasauer FE, Drand W. Unusual intracranial foreign bodies. *Acta Neurochir* 1977;3-4(39):219-31. DOI: 10.1007/BF01406732
- Deepak KS, Vishnu G, Sanjeev C, Pankaj G. Teeth in the brain: An unusual presentation of penetrating head injury *Ind J Neurotrauma* 2008;2(5):117-8. DOI: 10.1016/S0973-0508(08)80013-5
- Moore LE. Management of migrating intracranial bullets: lessons learned from surviving an AK-47 bullet through the lateral brainstem. *World Neurosurg* 2012;77(3-4):481-3. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.06.015
- Gopaul R, Xiao WS, Yan J et al. Intracranial foreign body through the sagittal sinus: case report and review of literature. *Chin Neurosurg J* 2016;16(2). DOI: 10.1186/s41016-016-0029-4
- Meixner K. To: ungersuchi an Kindern durch Einstecken von Nadeln in den Kopf. *Dtsch Z Gesamte Gerichtl Med* 1914;47:382-6.
- Amirjamshidi A, Ghasvini AR, Aliomohammadi M, Abbassioun K. Attempting homicide by inserting sewing needle into the brain report of 6 cases and review of literature. *Surg Neurol* 2009;72(6):635-44. DOI: 10.1016/j.surneu.2009.02.029
- Yilmaz N, Kiyamaz N, Yilmaz C et al. Intracranial foreign bodies causing delayed brain abscesses: Intracranial sewing needles. Case illustration. *J Neurosurg* 2007;4(106):323. DOI: 10.3171/ped.2007.106.4.323

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Козаренко Марина Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха, ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: m.kozarenko@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-7841-7063

Самсонова Ксения Олеговна – клинический ординатор, ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: ksusha.ks4300@gmail.com; ORCID: 0009-0000-7643-4209

Приймак Екатерина Степановна – врач-оториноларинголог, ГБУЗ СПб ГБ №26. E-mail: kotyapr@mail.ru; ORCID: 0009-0000-3693-0873

Егоров Виктор Иванович – д-р мед. наук, зав. каф., гл. науч. сотр. отд-ния оториноларингологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: evi.lor-78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5096

Дахадаева Патимат Махачевна – клин. ординатор, ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: daxadaeva@list.ru; ORCID: 0009-0002-6701-6157

Поступила в редакцию: 09.10.2024

Поступила после рецензирования: 18.10.2024

Принята к публикации: 31.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina A. Kozarenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: m.kozarenko@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-7841-7063

Ksenia O. Samsonova – Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: ksusha.ks4300@gmail.com; ORCID: 0009-0002-6701-6157

Ekaterina S. Priimak – otorhinolaryngologist, City Hospital No 26. E-mail: kotyapr@mail.ru; ORCID: 0009-0000-3693-0873

Viktor I. Egorov – Dr. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: evi.lor-78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5096

Patimat M. Dakhadaeva – Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: daxadaeva@list.ru; ORCID: 0009-0002-6701-6157

Received: 09.10.2024

Revised: 18.10.2024

Accepted: 31.10.2024



Клинический случай

Неврологические проявления рино-орбито-церебрального мукормикоза

Е.А. Руина^{✉1}, И.А. Королев², В.Н. Григорьева¹, Е.А. Антипенко¹, А.С. Мисник¹, К.А. Головина¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;²ГБУЗ НО «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

✉ekaterina_ruina@mail.ru

Аннотация

Мукормикоз – тяжелая грибковая инфекция, развивающаяся у иммунокомпрометированных пациентов. Рино-орбито-церебральный мукормикоз (РОЦМ) является наиболее распространенной и опасной клинической формой инфекции, характеризуется инфицированием полостей носа, околоносовых пазух, шейных пространств, орбит и внутричерепных структур.

Цель. Описание серии клинических наблюдений, включавших 8 пациентов с РОЦМ с 2019 по 2023 г., для выявления особенностей неврологических проявлений РОЦМ.

Материалы и методы. В данной статье изложен собственный опыт ведения 8 пациентов с рино-орбито-церебральным мукормикозом (РОЦМ). Описаны неврологические синдромы поражения черепных нервов, сосудистые и воспалительные поражения нервной системы в рамках данного синдрома.

Результаты. Неврологические осложнения РОЦМ имелись у всех больных и включали поражение черепных нервов (во всех случаях), тромбозы кавернозного синусов, инсульты и поражение оболочек головного мозга. Представлен алгоритм диагностики РОЦМ, описана тактика подбора медикаментозной терапии и хирургической помощи в санации очагов мукормикоза. Прослежен катамнез в каждом описываемом случае.

Ключевые слова: мукормикоз, рино-орбито-церебральный мукормикоз, коронавирусная инфекция, сахарный диабет.

Для цитирования: Руина Е.А., Королев И.А., Григорьева В.Н., Антипенко Е.А., Мисник А.С., Головина К.А. Неврологические проявления рино-орбито-церебрального мукормикоза. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (1): 65–73. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00552

Clinical Case

Neurological manifestations of rhino-orbito-cerebral mucormycosis

Ekaterina A. Ruina^{✉1}, Igor A. Korolev², Vera N. Grigoreva¹, Elena A. Antipenko¹, Alina S. Misnik¹, Ksenija A. Golovina¹¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;²Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

✉ekaterina_ruina@mail.ru

Abstract

Mucormycosis is a severe fungal infection that develops in immunocompromised patients. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) is the most common and dangerous clinical form of infection, characterized by infection of the nasal cavities, paranasal sinuses, cervical spaces, orbits and intracranial structures.

Aim. To describe a series of clinical observations, including 8 patients with ROCM from 2019 to 2023, to identify the features of neurological manifestations of ROCM.

Materials and methods. This article describes our own experience in the management of 8 patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM). Neurological syndromes of cranial nerve damage, vascular and inflammatory lesions of the nervous system within the framework of this syndrome are described.

Results. Neurological complications of RCM were present in all patients and included damage to cranial nerves (in all cases), thrombosis of the cavernous sinuses, strokes and damage to the membranes of the brain. The algorithm of diagnosis of ROCM is presented, the tactics of selection of drug therapy and surgical care in the rehabilitation of foci of mucormycosis are described. The catamnesis was traced in each described case.

Keywords: mucormycosis, rhinocerebral mucormycosis, coronavirus infection, diabetes mellitus.

For citation: Ruina E.A., Korolev I.A., Grigoreva V.N., Antipenko E.A., Misnik A.S., Golovina K.A. Neurological manifestations of rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (1): 65–73 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00552

Мукормикоз – опасная, молниеносно протекающая, потенциально смертельная инфекция, вызываемая грибами порядка Mucorales. Возбудителями данной инфекции являются грибы *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* и *Lichtheimia spp.*, значительно реже *Rhizomucor spp.*, *Cunninghamella spp.*, *Aporhysomyces spp.* [1]. Источником инфекции служат споры грибов рода Mucorales, находящиеся в воздухе. Основной путь передачи инфекции воздушно-капельный, возможен фекально-

оральный и контактный [2]. Возбудитель мукормикоза отличается высокой ангиоинвазивностью, приводящей к сосудистым тромбозам с последующим распространенным некрозом тканей и системной диссеминацией процесса.

Частота встречаемости мукормикоза в разных странах различна. Так, например, в Индии до 2019 г. заболеваемость мукормикозом составляла 0,005–1,7 на 1 млн населения, что в 80 раз выше, чем в мире (0,14 на

1 тыс. населения) [3]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции число случаев мукормикоза в Индии увеличилось в 2,1 раза по сравнению с периодом до COVID [4].

При нормальном функционировании защитных механизмов организма риск заражения мукормикозом минимальный. В условиях иммунодефицита вследствие таких состояний, как сахарный диабет, инфекция COVID-19, онкологические, хронические инфекционные, гематологические заболевания, трансплантация органов и тканей, а также при лечении иммуносупрессивными препаратами происходят заражение и дальнейшее развитие различных форм инфекции [5].

Мукормикоз может проявляться полиморфными клиническими синдромами с изолированным поражением придаточных пазух носа, желудочно-кишечного тракта, легких, кожи, почек и нервной системы. Наиболее распространенным и опасным проявлением считается рино-орбито-церебральный мукормикоз (РОЦМ). РОЦМ – это особая форма грибковой инфекции, характеризующаяся колонизацией и инвазией слизистой оболочки носа, пазух с переходом процесса на соседние области – орбиту, кости лицевого скелета и основания черепа, шейные пространства и внутричерепные структуры [6].

Неврологические осложнения РОЦМ опасны, трудно диагностируемы, их наличие ассоциировано с высокой инвалидизацией и летальным исходом. Представления о неврологических проявлениях РОЦМ в России требуют уточнения, поскольку данные в имеющихся отечественных литературных источниках единичны и противоречивы [7, 8].

Цель исследования – описание серии клинических наблюдений, включавших 8 пациентов с РОЦМ с 2019 по 2023 г., для выявления особенностей неврологических проявлений РОЦМ.

Материалы и методы

Мы наблюдали 8 пациентов с РОЦМ, которые находились на лечении в ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода в период с 2019 по 2023 г. Обследование включало соматический, неврологический, оториноларингологический осмотры, компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Отдельное внимание уделено неврологическим осложнениям РОЦМ. Наряду с этим проводился анализ медицинской документации за предшествовавшие месяцы и выкопировывались данные о преморбидной патологии.

Поскольку число наблюдений было менее 10, далее приводятся лишь абсолютные значения признаков.

Результаты

Из обследованных пациентов были 3 женщины и 5 мужчин; 1 пациент молодого возраста (44 года), 2 пациента среднего возраста (55–59 лет), 5 – пожилого возраста (старше 60 лет); см. таблицу. Наиболее частой

преморбидной патологией РОЦМ являлся сахарный диабет

– у 7 из 8 больных. Хронические вирусные инфекции (гепатит С) наблюдались у 1 пациента, новообразование верхнечелюстной пазухи и тяжелая анемия – также у 1 больного (впервые выявленные).

Развитие симптоматики РОЦМ у большинства (6 из 8) пациентов было ассоциировано с новой коронавирусной инфекцией. У всех пациентов коронавирусная инфекция протекала в форме пневмонии среднетяжелой степени без симптомов дыхательной недостаточности. У 4 пациентов первые симптомы РОЦМ манифестировали в острый период коронавирусной инфекции, у 2 – через 2 мес после перенесенной инфекции. У 2 пациентов связи с коронавирусной инфекцией не прослеживалось: 1 мужчина заболел РОЦМ в 2019 г. до пандемии, а другая пациентка – после завершения пандемии в 2023 г.

У большинства пациентов (7 из 8) в анамнезе имелись сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий (см. таблицу).

Начальные симптомы РОЦМ включали повышение температуры, головную боль, общую слабость, симптомы воспаления придаточных пазух носа. Обращал на себя внимание субфебрильный характер лихорадки до 37,5 °С у 4 из 8 пациентов, у остальных повышения температуры вовсе не отмечалось. На головную боль средней интенсивности двусторонней локализации без тошноты и рвоты жаловались большинство пациентов. Симптомы воспаления придаточных пазух носа включали ощущение заложенности носа, боль в области придаточных пазух носа, гнойные выделения из носовых ходов, неприятный гнилостный запах из носа, отечность лица. Данная симптоматика отмечалась у всех пациентов.

В общем анализе крови при поступлении были выявлены умеренные воспалительные изменения в виде двукратного повышения уровня лейкоцитов крови, абсолютный нейтрофилез, абсолютная лимфопения у 6 пациентов. У 1 пациента изменения в общем анализе крови отсутствовали, еще у 1 пациента наблюдались признаки выраженной трехростковой цитопении, требующей переливания компонентов крови.

Микотический процесс изначально локализовался в одной из придаточных пазух носа с последующим постепенным вовлечением остальных пазух и развитием пансинусита у всех пациентов. Первоначальная локализация микотического процесса в верхнечелюстной пазухе и решетчатом лабиринте выявлялась у большинства пациентов, лишь у 2 больных микотический процесс начинался с клиновидной пазухи, еще у 1 пациента инфекция прогрессировала путем инвазии глубоких пространств лица с распространением гиф гриба на периневральные пространства верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов.

Наиболее частым неврологическим осложнением было поражение черепных нервов, возникшее вслед-

Характеристика больных с неврологическими осложнениями РОЦМ
Characteristics of patients with neurological complications of ROCM

Пациент	Пол	Возраст	Возможные факторы риска				Основные неврологические проявления					
			Сахарный диабет 2-го типа	Сердечно-сосудистые заболевания*	Коронавирусная инфекция	Другое	Головная боль, ВАШ	Поражение II нерва, острое прогрессирующее снижение зрения	Компрессионно-ишемическая невропатия III-VIII пар черепных нервов	Воспалительные внутричерепные осложнения	Тромбозы церебральных артерий и ишемический инсульт	Тромбоз кавернозного синуса
1	м	44	+	-	+*	Гепатит С	4	+	III V VI VII	+ ¹	+	+
2	ж	71	+	+	-	-	3	+	III VI V	+ ²	-	+
3	ж	55	+	+	+**	-	2	+	V	-	+	-
4	м	59	+	+	+**	-	4	+	V VII VIII	-	+	-
5	ж	69	+	+	+***	-	4	+	-	-	-	-
6	м	62	+	+	+**	-	2	-	V	-	-	-
7	м	64	-	-	+***	Новообразование верхнечелюстной пазухи, тяжелая анемия	2	-	V	+ ¹	-	-
8	м	63	+	+	-	-	3	+	III V VI VII VIII	+ ¹	-	-

¹Менингит; ²менингоэнцефалит; *гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий; **активная фаза коронавирусной инфекции; ***отсроченный период коронавирусной инфекции.

ствии распространения микотического процесса в глубокие пространства лица (2 и 3-я ветви V, VII черепные нервы), орбиту (II, III, IV, VI, 1-я ветвь V черепного нерва).

Поражение зрительного нерва с развитием острой прогрессирующей потери зрения встречалось в 6 из 8 случаев. Невропатия глазодвигательных нервов (III, IV, VI пары черепных нервов) наблюдалась у 3 пациентов, проявлялась птозом, экзофтальмом, офтальмопарезом. Основной причиной поражения зрительного и глазодвигательных нервов была их компрессия распространяющимся воспалительным процессом в области орбиты. У 2 пациентов вероятной причиной развития острого амавроза послужил ишемический тромбоз артерии сетчатки без повреждения глазодвигательных нервов.

У 7 из 8 пациентов при распространении некротических масс в пространства лица возникала невропатия лицевого, верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов, что клинически проявлялось асимметрией лица, онемением в зоне иннервации 2 и 3-й ветви тройничного нерва, прозопалгией.

Воспалительные осложнения со стороны оболочек и вещества головного мозга диагностированы у 4 из 8 пациентов. Следует отметить, что клинические проявления внутричерепных воспалительных осложнений РОЦМ у всех больных были «стертыми», что проявлялось в слабой выраженности менингеального и общего интоксикационного синдрома. Диагноз основывался у 2 из 4 больных на результатах анализа цереброспинальной жидкости: у этих пациентов был выявлен неболь-

шой лимфоцитарный плеоцитоз до 40 клеток при умеренном повышении уровня белка до 1 г/л. У 2 пациентов люмбальная пункция не проводилась в связи с наличием противопоказаний, а диагноз внутричерепного воспалительного процесса имел вероятностный характер, основываясь на данных МРТ. Локальный базальный менингит диагностирован на основании данных люмбальной пункции и МРТ у пациентов №1 и 8. Локализация поражения у этих больных была объяснена распространением грибкового поражения из основной пазухи на скат черепа в среднюю черепную ямку. Еще у 1 пациента (№7) инфекция распространилась в среднюю черепную ямку через пещеру Меккеля по данным МРТ. У другой пациентки (№2) возникли структурные изменения в области ольфакторной ямки (обнаруженные на МРТ; рис. 1) в рамках локального менингоэнцефалита за счет распространения инфекции через верхнюю глазничную щель и вовлечения в процесс орбиты.

Сосудистые внутричерепные нарушения в виде тромбозов артерий (внутренней сонной и средней мозговой артерии), венозных синусов и вен головного мозга наблюдались у 1/2 пациентов. Тромбоз кавернозного синуса диагностирован у пациентов №1 и 2. Он, вероятно, развился вследствие распространения инфекции из орбиты в среднюю черепную ямку и проявился характерным комплексом симптомов с поражением трех обеспечивающих движения глаз черепных нервов, 1-й ветви тройничного нерва, птозом, хемозом, экзофтальмом. Тромбоз церебральных артерий был выявлен у пациентов №1 (рис. 2) и №3 (рис. 3) с развитием обширных ишемических полушарных инсультов. У пациента №1

выявлялся одновременно как тромбоз кавернозного синуса, так и полушарный инсульт. У пациента №4 в дебюте РОЦМ развился лакунарный инсульт с малым неврологическим дефицитом.

Перечисленные нарушения у больных чаще всего сочетались между собой будучи выражены в разной степени.

Всем 8 пациентам после установления диагноза РОЦМ и пансинусита проводилась эндоскопическая полисинусотомия. В дальнейшем 5 пациентам понадобилось расширенное оперативное лечение с резекцией структур лицевого скелета (носовая перегородка, верхняя челюсть, стенки орбиты, сошник, твердое небо), из них 1 пациенту проведена экзентрация орбиты. Остеонекрэктомия костей основания черепа была осуществлена у 2 пациентов.

Наряду с хирургическим лечением всем пациентам проводилась специфическая противогрибковая терапия. Основным препаратом для лечения РОЦМ является амфотерицин В. Терапия амфотерицином В была начата у 4 пациентов, у 1 пациента препарат был отменен ввиду развития анафилактической реакции, у другого больного – в связи с нарастающей почечной недостаточностью. Завершили весь курс терапии 2 пациента.

При наличии противопоказаний или непереносимости амфотерицина В применялся изавуконазол и вориконазол. Вориконазол получали 3 пациента. Изавуконазол был назначен 2 пациентам (1 пациенту изначально, а 1 пациента перевели на прием этого препарата после развития у него анафилактической реакции на амфотерицин В).

Лечение всех пациентов потребовало длительных сроков госпитализации, при этом 4 пациента в течение определенного периода времени находились в отделении реанимации, из них 1 больному с сепсисом проводилась интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

За время госпитализации зарегистрировано 2 летальных исхода. Причиной послужили сепсис у 1 пациента и полиорганная недостаточность с наличием тяжелой коморбидной сопутствующей патологии и непереносимости амфотерицина В у другого пациента. Были выписаны из стационара под наблюдение невролога и оториноларинголога по месту жительства 6 из 8 пациентов. Через 2 нед после выписки из стационара 1 пациентка 71 года скончалась в результате развития обширного полушарного инсульта; 5 из 8 пациентов остаются живы по настоящий момент.

Приводим краткое описание наиболее яркого клинического случая РОЦМ.

Мужчина 44 лет поступил под наблюдение с признаками синусита, развившегося на фоне коронавирусной инфекции. В анамнезе имел гепатит С. Первые симптомы заболевания включали общеинфекционный синдром, заложенность носа, боль в области придаточных пазух носа слева, остро возникшую асимметрию лица. По данным КТ придаточных пазух носа выявлены при-

Рис. 1. МРТ головного мозга, DWI, аксиальная проекция, срез на уровне базальных ганглиев. Двусторонние изменения в области ольфакторной ямки воспалительного характера.

Fig. 1. Brain MRI, DWI, axial slice at the basal ganglia level. Bilateral inflammatory alterations of the olfactory pit.

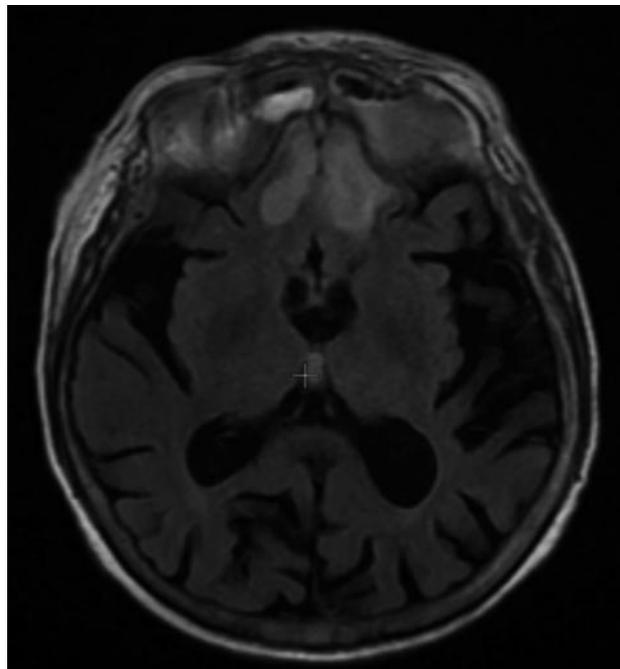
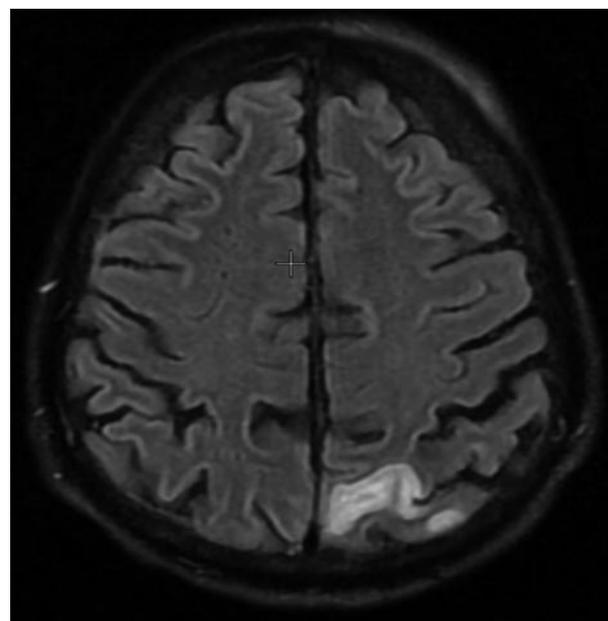


Рис. 2. МРТ головного мозга, FLAIR, аксиальная проекция. Гиперинтенсивный очаг ишемии в левой затылочной доле.

Fig. 2. Brain MRI, FLAIR, axial slice. Hyperintense ischemic focus in the left occipital lobe.

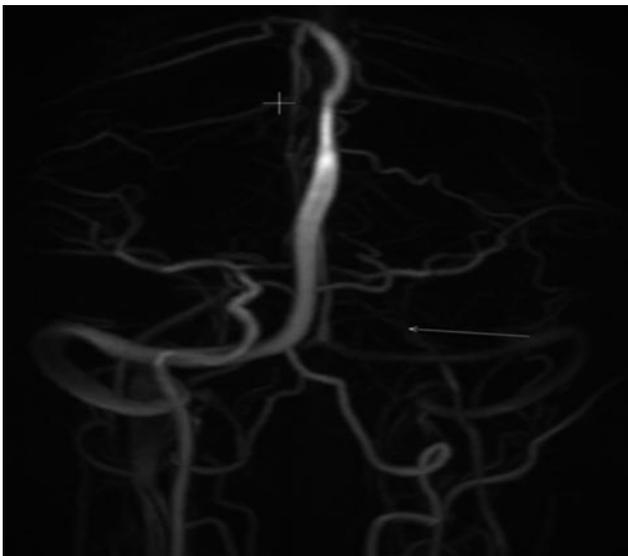


знаки полисинусита, утолщение мягких тканей инфраорбитальной области слева. Выставлен диагноз «острый полисинусит».

Через 7 дней после госпитализации у пациента диагностированы неврологические симптомы: двоение в глазах, боль и асимметрия в левой половине лица. Объ-

Рис. 3. МР-АГ. «Обрубок» левой внутренней сонной артерии как признак тромбоза.

Fig. 3. MRA. "Stump" of the left internal carotid artery as a sign of thrombosis.



ективно выявлялись птоз слева, левосторонняя офтальмоплегия, экзофтальм и хемоз. Наряду с этим были выявлены менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига с угла 160°. МР-ангиография головного мозга указала на признаки тромбоза кавернозного синуса. В анализе ликвора отмечался цитоз 14 клеток в 1 мкл (лимфоциты – 4, нейтрофилы – 10) и повышение белка до 0,77 г/л. Пациенту был установлен диагноз: «Вторичный риногенный менингит. Тромбоз кавернозного синуса. Невропатия V, VI, VII черепных нервов слева». В этот же период был заподозрен РОЦМ. Соответствующий диагноз был подтвержден в ходе выполнения эндоскопической полисинусотомии на основании характерной картины в виде наличия признака «черной плесени» в носовых пазухах как результата некроза тканей.

На 14-й день у пациента к имевшимся проявлениям болезни присоединилось остро возникшее снижение зрения и слуха слева. В ходе обследования на МРТ головного мозга были выявлены зона острой ишемии теменной доли, а также признаки зон ишемии в левой затылочной и лобной долях, окклюзия левой внутренней сонной артерии.

Пациенту командой специалистов было выполнено хирургическое вмешательство. Начальными этапами являлись эндоскопическая полисинусотомия и вскрытие флегмоны левой щеки. В дальнейшем появилась необходимость в расширенном оперативном вмешательстве с резекцией структур лицевого скелета.

Параллельно с хирургическим лечением была назначена противогрибковая терапия вориконазолом с учетом всех сопутствующих состояний. После длительной терапии у больного наступило выздоровление с резидуальным неврологическим и косметическим дефицитом.

Обсуждение

Мукормикоз – опасная оппортунистическая инфекция, вызываемая грибами порядка *Mucorales*, которые распространены в почве, разлагающихся органических веществах, компосте и могут обнаруживаться в загрязненных пищевых продуктах [9]. Эта инфекция поражает людей с ослабленным иммунитетом. Принято считать, что мукормикоз является редким инфекционным заболеванием, однако анализ современных данных показывает, что заболеваемость мукормикозом растет во всем мире [10]. Особенно увеличилась она в Индии в период пандемии новой коронавирусной инфекции, когда число заболевших достигло 900 тыс. случаев (за 2019–2022 гг.) [3, 4]. РОЦМ относится к ее наиболее распространенной и опасной клинической форме и характеризуется инфицированием полостей носа, околоносовых пазух, шейных пространств, орбит и внутричерепных структур [6].

Тяжесть инфекции обусловлена способностью грибковых гиф проникать в стенки кровеносных сосудов, приводя к их некрозу и способствуя тромбозу этих сосудов. Возможны отрыв таких тромбов, содержащих гифы грибка, и диссеминация инфекции.

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции заболеваемость РОЦМ в мире также возросла [3]. Этот факт объясняют не только влиянием самого этого вируса, но и активным назначением для лечения новой коронавирусной инфекции глюкокортикостероидов и других препаратов, оказывающих иммунодепрессивное действие [5].

По данным G. Singh и соавт. (2021 г.), РОЦМ чаще развивается через 1–3 нед после стихания острых клинических проявлений пневмонии, связанной с коронавирусной инфекцией, хотя может возникнуть и во время активной фазы заболевания, а также при асимптомном носительстве SARS-CoV-2. Из 8 наблюдавшихся нами больных у 6 человек РОЦМ возник после (через 3 нед) перенесенной коронавирусной инфекции, что согласуется с данными [11].

Обзор научных публикаций привел R. Al-Ani (2022 г.) к выводу, что РОЦМ чаще встречается у лиц мужского пола, а также у лиц старше 60 лет. В числе наблюдавшихся нами больных также преобладали мужчины (5 из 8 человек) и 5 человек из 8 были старше 60 лет [3].

Среди факторов риска РОЦМ наиболее важная роль отводится сахарному диабету с осложненным течением. Полагают, что неконтролируемая гипергликемия при наличии кетоацидоза создает высокий риск распространения инфекции, нарушая функцию нейтрофилов [12]. Наши данные подтверждают такое мнение (у 6 пациентов отмечалось осложненное течение сахарного диабета).

Первые симптомы РОЦМ неспецифичны, соответствуют клинике острого синусита [2]. Первоначальными жалобами у наблюдавшихся нами больных являлись лихорадка, головная боль, тошнота и общая слабость. Также имели место такие ринологические симптомы, как заложенность носа, боль в области придаточ-

ных пазух, отечность лица, выделения из носовых ходов с неприятным гнилостным запахом. При объективном осмотре отмечались изъязвления слизистой оболочки полости рта и неба, образование «корочек» в полости носа, отечность тканей. К особенностям общего инфекционного синдрома при РОЦМ относят невысокий характер лихорадки или ее отсутствие, а также невыраженные воспалительные изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз до $17\ 000-10^9$, с относительным и абсолютным нейтрофилизом и выраженной лимфопенией), что и наблюдалось у всех обследованных нами больных [6]. Также для РОЦМ характерна специфическая для грибкового поражения эндоскопическая картина в виде черного налета на слизистой оболочке носа [13, 14].

У большинства наблюдавшихся нами пациентов группы отмечались все описанные первоначальные клинические проявления РОЦМ и у всех больных имелись специфические для грибкового поражения изменения по данным эндоскопической полисинусотомии.

Микотический процесс со слизистой оболочки носовой полости распространялся на слизистую оболочку придаточных пазух. Чаще первой поражалась верхнечелюстная пазуха с последующим вовлечением решетчатой и клиновидной пазух с развитием пансинусита [15].

По данным литературы, дальнейший путь распространения инфекции в центральную нервную систему может быть различным.

Проникновение микотических масс, во-первых, может происходить через латеральную стенку решетчатого лабиринта (которая одновременно служит медиальной стенкой глазницы) в орбиту, а из нее, через верхнюю глазничную щель, – в полость черепа и затем в кавернозный синус [16]. Такой путь распространения инфекции отмечался у 3 наблюдавшихся нами больных.

Во-вторых, гифы гриба способны инвазировать нижнюю стенку орбиты через верхнюю челюстную пазуху, а затем вновь через верхнюю глазничную щель проникать в кавернозный синус и среднюю черепную ямку. Данный вариант отмечался у 2 наших пациентов [17].

В-третьих, попадание грибковой инфекции в центральную нервную систему может осуществляться путем расплавления клиновидной пазухи с переходом на скат и проникновением в среднюю черепную ямку и развитием базального менингита. Данный путь проникновения диагностирован у 2 пациентов [11].

В-четвертых, возможна грибковая инвазия глубоких пространств лица с перинеуральным распространением спор по верхнечелюстному и нижнечелюстному нерву в пространство Меккеля, далее в среднюю черепную ямку с развитием базального менингита. Данный вариант считается наиболее редким [11], он отмечался у 1 из наблюдавшихся нами пациентов.

Наряду с указанными описан пятый путь проникновения микотических масс во внутричерепное пространство путем инвазии стенки лобной пазухи, с переходом через переднее продырявленное вещество непосред-

ственно в переднюю черепную ямку на лобные доли головного мозга. Данный путь не встречался ни у одного из пациентов [18].

Поражения нервной системы при РОЦМ разнообразны, могут быть представлены невротией черепных нервов, внутричерепными сосудистыми и воспалительными осложнениями.

Нейропатия зрительного и глазодвигательных нервов обусловлена некротическим струпом на вершине глазницы и отеком экстраокулярных мышц и орбитальной жировой клетчатки [5]. Клинические признаки включают офтальмоплегию, экзофтальм. При вовлечении зрительного нерва развивается частичная или полная потеря зрения, которая диагностирована у 6 наблюдавшихся нами пациентов. Помимо компрессионного, инфильтративного генеза нейропатии зрительного нерва, приводящей чаще к амблиопии, возможен ишемический амавроз вследствие задней ишемической нейропатии или окклюзии центральной артерии сетчатки [11]. Вторая и 3-я ветви тройничного нерва, а также лицевой нерв поражаются при инвазии грибковыми массами жевательного пространства, подвисочной и крыловидно-небной ямок. Это достаточно частое неврологическое осложнение, в нашей выборке отмечено у всех больных [5].

Среди сосудистых осложнений диагностированы артериальные и венозные тромбозы, главным образом в бассейне внутренней сонной артерии, и тромбоз кавернозного синуса [5]. Тромбозы высокоспецифичны для течения РОЦМ вследствие склонности возбудителя инвазировать сосудистую стенку и образовывать грибковые тромбы в просвете сосуда.

Поражение решетчатого лабиринта сопровождается высоким риском тромбоза кавернозного синуса, так как бесклапанные эмиссарные вены, дренирующие его, пересекают бумажную пластинку решетчатой кости, что способствует распространению грибковой инфекции в периорбитальную ткань, верхушку глазницы и сам синус. Кавернозный синус часто является первой внутричерепной структурой, которая поражается при РОЦМ. Тромбоз кавернозного синуса проявляется классическими симптомами невротии зрительного, глазодвигательных, а также 1 и 2-й ветвей тройничного нерва, хемозом, экзофтальмом. Тромбоз кавернозного синуса был диагностирован у 2 пациентов из нашей группы. Реже встречается тромбоз сагиттального синуса с последующим формированием эпидурального и субдурального абсцессов. Он характеризуется появлением гемипареза, изменением сознания и фокальными судорогами [19].

По данным S. Dubey и соавт. (2021 г.), артериальные тромбозы с развитием ишемического инсульта при РОЦМ не являются редкостью. Настороженность в отношении ишемических инсультов должна быть высокой, так как протекают они с неярко выраженной симптоматикой, проявляющейся, например, в виде лакунарных синдромов с двигательными и речевыми нарушениями. Также описаны случаи асимптомного течения, когда диагноз инсульта устанавливался лишь на осно-

вании данных нейровизуализации [19]. Артериальные сосудистые тромбозы диагностированы у 4 пациентов нашей группы, из них у 3 отмечался малый неврологический дефицит, 1 пациентка умерла от обширного полужарного инсульта.

Воспалительные осложнения при РОЦМ могут проявляться в виде лептоменингита и энцефалита [5]. В исследовании S. Dubey и соавт. (2021 г.) отмечается частое (у 1/2 больных) возникновение ограниченного поражения оболочек головного мозга («локального» менингита). Для такого менингита характерно отсутствие яркого менингеального синдрома и ригидности шеи, что объясняется ограниченностью области поражения. Менингит может сочетаться с поражением близлежащего вещества височных и лобных долей головного мозга. Преимущественное поражение лобной или височной долей объясняется распространением грибковых масс из лобной пазухи или кавернозного синуса соответственно [20]. Энцефалит может осложняться образованием гранулемы или абсцесса. Грибковые абсцессы часто формируются в базальных ганглиях и в подкорковом слое. Как правило, они множественные, имеют неровные края и внутриполостные выступы. Описанные осложнения, однако, в нашей серии наблюдений не встречались [5].

КТ является первоочередным исследованием, которое проводится при подозрении на РОЦМ, ввиду первичных проявлений инфекции со стороны полости носа и придаточных пазух. Результаты ее неспецифичны, в виде недифференцированных воспалительных изменений в придаточных пазухах носа. Начальные изменения на КТ включают утолщение слизистой оболочки, костные эрозии и помутнение пазух из-за массивного их разрушения [5]. Для РОЦМ характерно наличие участков повышенной плотности в придаточных пазухах, что свидетельствует о присутствии грибковых гифов и очагов костной деструкции. Данные изменения наблюдались у всех пациентов на начальных этапах развития инфекции [21]. При распространении процесса за пределы пазух по данным КТ выявляется усиление сигнала от жировой клетчатки орбиты и поверхностной жировой клетчатки лица [22].

Поражение орбитальных и внутричерепных структур лучше визуализируются при использовании на МРТ. Начальные МР-симптомы включают утолщение слизистой оболочки носа и пазух, гипоинтенсивные на T1-взвешенном изображении (T1-ВИ) и гиперинтенсивные на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ). Инвазия паренхимы головного мозга визуализируется в виде гранулем, что при грибковых процессах характеризуется слабым усилением сигнала и окружающим отеком [5].

Грибковые абсцессы единичные или множественные образуются субкортикально и в базальных ганглиях, имеют неровные фестончатые края, сигнал от них гипоинтенсивен на T1-ВИ и гиперинтенсивен на T2-ВИ [23].

При тромбозе кавернозного синуса выявляются гипоинтенсивные на T1-ВИ и T2-ВИ тромботические

массы, при контрастировании – неоднородное интенсивное повышение МР-сигнала в области синуса [24].

Специфического серологического лабораторного маркера мукормикоза до сих пор не описано. Достоверный диагноз основывается на микробиологическом анализе ткани, полученной при биопсии или хирургической обработке и взятой на посев на декстрозный агар Сабуро, содержащий циклогексимид и хлорамфеникол. Рост микроорганизмов отмечается в течение 3–5 дней при температуре 25–30 °С. Для некоторых видов (*Cunninghamella* и *Rhizopus*) требуются микроаэрофильные условия, подобные тем, которые имеются в поврежденных тканях [25].

Вероятный диагноз может быть поставлен путем прямого микроскопического исследования ткани придаточных пазух и легких на основании обнаружения специфических гифов гриба. Прямую визуализацию можно осуществить с помощью добавления к микропрепарату гидроксида калия с использованием яркого микроскопа или флуоресцентного микроскопа после окрашивания флуоресцентными красителями Бланкофор и Калькофлюор Уайт. Морфологически гифы *Mucorales* лишены перегородок, имеют характерное лентовидное строение с разветвлением от 45 до 90°. Гифы *Mucorales* слабо окрашиваются метенаминовым серебром Гомори и методами периодной кислоты Шиффа из-за их тонкой стенки [26].

Всем пациентам в нашей группе выполнялось микроскопическое исследование биопсийного операционного материала и диагноз устанавливался после обнаружения характерных гифов гриба.

Лечение РОЦМ необходимо начинать незамедлительно, как только возникло подозрение на данное заболевание. Вначале терапия имеет эмпирический характер. Наиболее эффективным является трехкомпонентный подход, заключающийся в исключении (по возможности) всех иммуносупрессивных влияний на организм, назначении специфических противогрибковых препаратов и радикальной хирургической обработке всех пораженных структур.

Основным противогрибковым средством является амфотерицин В, который нами был изначально назначен 4 пациентам [6]. Препарат обладает выраженной нефротоксичностью и с осторожностью должен применяться при сахарном диабете. Ввиду указанных причин, а также выявленной его непереносимости препарат в итоге был отменен у 2 из 4 указанных пациентов.

Амфотерицин В является лучшим из доступных лекарственных средств, влияющим на грибы порядка *Mucorales* [27]. Липосомальный амфотерицин В является менее токсичным по сравнению с дезоксихолятом амфотерицина В, что позволяет использовать его в высоких дозировках в течение длительного периода времени [28]. Оптимальная суточная доза при лечении РОЦМ составляет 10 мг/кг в течение нескольких недель, что обеспечивает быстрое снижение грибковой нагрузки и более эффективную элиминацию спор гриба [29]. После клинического улучшения переходят

на пероральную поддерживающую терапию позаконазолом и изавуконазолом.

Изавуконазол и позаконазол могут служить альтернативой амфотерицину [23], однако в качестве первоначальной терапии они назначаются только при непереносимости амфотерицина В, который является более эффективным фунгицидом. Комбинированное лечение амфотерицином В и позаконазолом не продемонстрировало превосходства перед монотерапией [28]. Позаконазол используется в качестве пероральной поддерживающей терапии в дозе 300 мг 2 раза в первые сутки с дальнейшим переходом на дозу 300 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Суточная доза изавуконазола составляет 372 мг; препарат назначается через каждые 8 ч в течение 2 сут, затем по 372 мг 1 раз в день в течение 2 нед [24].

Хирургическая санация считается основой лечения мукормикоза, заключается в обширной резекции инфицированных и некротизированных тканей. При раннем локализованном инвазивном грибковом синусите рекомендуется проведение эндоскопической полисинусотомии, которая была проведена всем нашим пациентам. Открытая расширенная санация с экзентрацией орбиты, черепно-лицевой резекцией проводится пациентам с поражением орбиты, костей лицевого скелета, внутричерепной инвазией. Как правило, такие сложные оперативные вмешательства осуществляются в несколько этапов и проводятся командой специалистов с участием оториноларингологов, нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов, окулистов. Расширенная са-

нация проведена большинству описанных нами пациентов [26].

Мукормикоз характеризуется глубокой инвалидизацией больных и высоким риском летального исхода [2]. Из числа наблюдавшихся нами 8 пациентов выжили 5 человек, во многом за счет своевременной диагностики заболевания и осуществления лечения с участием большой команды специалистов самого разного профиля, включая неврологов.

Заключение

Мукормикоз является тяжелым осложнением иммунодефицитных состояний, таких как инфекция COVID-19, сахарный диабет, глюкокортикостероидная терапия, гепатит С. Наиболее яркие вспышки инфекции ассоциированы с периодом инфекции COVID-19. Особенностью данной инфекции является высокая ангиоинвазивность, приводящая к развитию артериальных и венозных тромбозов, что сопровождается частыми цереброваскулярными осложнениями. Сосудистая патология головного мозга во многих случаях сочетается с ограниченными воспалительными изменениями оболочек и вещества головного мозга, что усугубляет тяжесть состояния больных. Успех терапии и благоприятный исход напрямую зависят от ранней диагностики, радикальности хирургического вмешательства, а также правильного подбора противогрибковой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
- Pai V, Sansi R, Kharche R et al. Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis: Pictorial Review. *Insights Imaging* 2021;12(1):167. DOI: 10.1186/s13244-021-01109-z
- Al-Ani RM. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis as a complication of coronavirus disease 2019. *World J Virol* 2022;11(5):293-9. DOI: 10.5501/wjv.v11.i5.293
- Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021;27(9):2349-59. DOI: 10.3201/eid2709.210934
- Saneesh PS, Morampudi SC, Yelamanchi R. Radiological review of rhinocerebral mucormycosis cases during the COVID-19 Pandemic: A single-center experience. *World J Radiol* 2022;14(7):209-18. DOI: 10.4329/wjr.v14.i7.209
- AK AK, Gupta V. Rhino-Orbital Cerebral Mucormycosis. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32491361.
- Иванюта С.О., Христофорандо Д.Ю., Спёвак Е.М., Цымбал А.Н. Постковидный некроз черепно-лицевых областей. *Казанский медицинский журнал*. 2023;104(4):552-63. DOI: 10.17816/KMJ119997
- Ivanyuta S.O., Christoforando D.Yu., Spivak E.M., Tsybmal A.N. Waxy necrosis of the craniofacial region. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(4):552-63. DOI: 10.17816/KMJ119997 (in Russian).
- Макаров А.А., Оразвалиев А.И., Ушаков Р.В., Жабко Е.В. Рино-орбито-церебральный мукормикоз, ассоциированный с COVID-19 и диабетом. *Российская ринология*. 2022;30(3):210-6. DOI: 10.17116/rosrino202230031210
- Makarov A.A., Orazaliev A.I., Ushakov R.V., Zhabko E.V. Rhino-orbit-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 and diabetes. *Russian rhinology*. 2022;30(3):210-6. DOI: 10.17116/rosrino202230031210 (in Russian).
- Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35(2):435-52. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.009
- Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026
- Singh G, Vishnu VY. Neurological manifestations of rhino-oculo-cerebral mucormycosis in the COVID-19 era. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(11):657-8. DOI: 10.1038/s41582-021-00560-2
- Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe* 2022;3(7):e543-e552. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8
- Saravanam PK, Thattarakkal VR, Arun A. Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: An Audit. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74(Suppl. 2):2686-92. DOI: 10.1007/s12070-020-02033-2
- Ohadi MAD, Banihashemi G, Dilmaghani NA et al. COVID-19-related rhino-orbital-cerebral mucormycosis: Neurological manifestation and related risk factors in two cases. *Clin Case Rep* 2022;10(10):e6352. DOI: 10.1002/ccr3.6352
- Abdollahi A, Shokohi T, Amirrajab N et al. Clinical features, diagnosis, and outcomes of rhino-orbito-cerebral mucormycosis – A retrospective analysis. *Curr Med Mycol* 2016;2(4):15-23. DOI: 10.18869/acadpub.cmm.2.4.15
- Kulkarni NS, Bhide AR, Wadia RS. Rhinocerebral mucormycosis: An analysis of probable mode of spread and its implication in an early diagnosis and treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;57(2):121-4. DOI: 10.1007/BF02907665

17. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(11):932-8. DOI: 10.1007/s00405-005-0919-0
18. Sravani T, Uppin SG, Uppin MS, Sundaram C. Rhinocerebral mucormycosis: Pathology revisited with emphasis on perineural spread. *Neurol India* 2014;62(4):383-6. DOI: 10.4103/0028-3886.141252
19. Dubey S, Mukherjee D, Sarkar P et al. COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An observational study from Eastern India, with special emphasis on neurological spectrum. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(5):102267. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.10.2267
20. Azhar A, Khan WH, Khan PA et al. Mucormycosis and COVID-19 pandemic: Clinical and diagnostic approach. *J Infect Public Health* 2022;15(4):466-79. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.02.007
21. Patel DD, Adke S, Badhe PV et al. COVID-19 associated Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: Imaging spectrum and Clinico-radiological correlation- a single Centre experience. *Clin Imaging* 2022;82:172-8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.10.014
22. Luthra G, Parihar A, Nath K et al. Comparative evaluation of fungal, tubercular, and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(7):1332-8. DOI: 10.3174/ajnr.A0548
23. Razek AA, Castillo M. Imaging lesions of the cavernous sinus [published correction appears in *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2009 Aug;30(7):E115]. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(3):444-52. DOI: 10.3174/ajnr.A1398
24. Arikan S, Sancak B, Alp S et al. Comparative in vitro activities of posaconazole, voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* and *Rhizopus*, and synergy testing for *Rhizopus*. *Med Mycol* 2008;46(6):567-73. DOI: 10.1080/13693780801975576
25. Lackner M, Caramalho R, Lass-Flörl C. Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. *Future Microbiol* 2014;9(5):683-95. DOI: 10.2217/fmb.14.23
26. Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the Central Nervous System. *J Fungi (Basel)* 2019;5(3):59. DOI: 10.3390/jof5030059
27. Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Infection Program. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;89(2):207-14. PMID: 15003897.
28. Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA et al. Posaconazole monotherapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(2):772-5. DOI: 10.1128/AAC.01124-08
29. Singh N, Aguado JM, Bonatti H et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis* 2009;200(6):1002-11. DOI: 10.1086/605445

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Руина Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, психиатрии и наркологии, ФДПО ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-невролог. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4595-2614

Королев Игорь Андреевич – врач-оториноларинголог высшей категории, зав. лор-отд-нием, ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»

Григорьева Вера Наумова – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-невролог

Антипенко Елена Альбертовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. неврологии, психиатрии и наркологии, ФДПО ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-невролог

Мисник Алина Сергеевна – ординатор-невролог 2-го года каф. неврологии, психиатрии и наркологии, ФДПО ФГБОУ ВО ПИМУ

Головина Ксения Андреевна – ординатор-невролог 2-го года каф. неврологии, психиатрии и наркологии, ФДПО ФГБОУ ВО ПИМУ

Поступила в редакцию: 21.10.2024

Поступила после рецензирования: 05.11.2024

Принята к публикации: 14.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Ruina – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4595-2614

Igor A. Korolev – otorhinolaryngologist, Semashko Regional Clinical Hospital

Vera N. Grigoreva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University

Elena A. Antipenko – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University

Alina S. Misnik – Resident neurologist, Privolzhsky Research Medical University

Kseniya A. Golovina – Resident neurologist, Privolzhsky Research Medical University

Received: 21.10.2024

Revised: 05.11.2024

Accepted: 14.11.2024



Размышления о противоречиях современной нейрохирургии

Л.Б. Лихтерман¹, В.А. Охлопков^{1✉}, Б.Л. Лихтерман²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

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

✉OVA@nsi.ru

Аннотация

На основании значительного опыта и научных разработок НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выявлены новые противоречия современной нейрохирургии. Среди них, такие как фетишизация данных нейровизуализации и игнорирование анамнеза и клиники, здравый смысл и логика научных знаний и ряд других. Для преодоления противоречий с этических позиций разработаны концептуальные подходы для решения медицинских задач. Это привело к обоснованной концепции расширения показаний к консервативному лечению очаговых ушибов мозга тяжелой степени, к появлению новой парадигмы минимально инвазивного лечения хронических субдуральных гематом и других новаций. Представлены результаты концептуальных подходов к решению некоторых проблем нейротравматологии.

Ключевые слова: противоречия клинической нейрохирургии, концептуальные подходы к лечению, очаговые ушибы мозга, хронические субдуральные гематомы, медицинская этика.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Лихтерман Б.Л. Размышления о противоречиях современной нейрохирургии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 74–79. DOI: 10.47407/kr2025.6.01.00p4510

Reflections on controversy of modern neurosurgery

Leonid B. Likhтерman¹, Vladimir A. Okhlopков^{1✉}, Boleslav L. Lichterman²

¹ Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉OVA@nsi.ru

Abstract

New controversy of modern neurosurgery has been revealed based on the considerable experience and scientific research of the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. It includes such issues, as fetishization of neuroimaging data and disregard of medical history and clinical features, common sense and logic of scientific knowledge, etc. Conceptual approaches to solving medical tasks have been developed to overcome controversy in terms of ethics. This resulted in the grounded concept of expanding the indications for conservative treatment of severe focal cerebral contusion, as well as in the emergence of the new paradigm of minimally invasive treatment of chronic subdural hematoma and other innovations. The results of conceptual approaches to solving some problems of neurotraumatology are presented.

Keywords: controversy of clinical neurosurgery, conceptual approaches to treatment, focal cerebral contusions, chronic subdural hematomas, medical ethics.

For citation: Likhтерman L.B., Okhlopков V.A., Lichterman B.L. Reflections on controversy of modern neurosurgery. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 74–79 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.01.00p4510

Деятельность современного нейрохирурга, как и любого врача, основывается на клиницизме, техницизме и гуманизме (рис. 1). На практике, однако, обычно доминируют клиника и техника, а гуманизм, или этика, часто остается в стороне. В результате нейрохирургия одновременно переживает технологический бум и этический кризис.

Но именно этика определяет человеческое лицо нейрохирургии в целом и каждого нейрохирурга. Диагностика, хирургия, реабилитации (т.е. технологии) изменились неузнаваемо. В то же время человеколюбие, врачебный долг, нравственность (т.е. этика) по своей сути остались гиппократовскими.

Вместе с тем в нейрохирургии, тесно связанной, как и вся медицина, с экономической и социальной динамикой общества, появились и новые факторы гуманизации, и новые противоречия.

Факторы гуманизации нейрохирургии:

1. Неинвазивная нейровизуализация.
2. Минимально инвазивная нейрохирургия (эндоваскулярная, эндоскопическая, стереотаксическая и др.).
3. Прицельность и деликатность воздействия на ткани и сосуды головного и спинного мозга (системы навигации, интраоперационный мониторинг, микрохирургия и др.).
4. Расширение сферы радикальных операций.

Рис. 1. Слагаемые врачевания.

Fig. 1. Components of healing.



5. Переход от деструктивных воздействий к стимуляционным и модулирующим.

6. Расширение сферы нехирургических методов лечения очаговой патологии центральной нервной системы (ЦНС): радиохирургия и радиотерапия, химиотерапия и иммунотерапия и др.

7. Развитие реконструктивной и косметической нейрохирургии.

8. Адекватное обезболивание и управление жизненными функциями.

9. Новые знания по структуре и функциям ЦНС, по нейрогенезу, патогенезу и саногенезу патологии головного и спинного мозга.

10. Новые технические возможности для протезирования утраченных функций.

11. Адекватная социальная поддержка и технические приспособления для полноценной жизни нейроинвалидов в семье и обществе.

12. Реабилитационные центры и хосписы.

Но появились новые этические проблемы нейрохирургии:

- диагноз смерти мозга и трансплантация органов и тканей;
- персистирующее вегетативное состояние;
- активная и пассивная эвтаназия;
- нейротрансплантация;
- клинические испытания новых препаратов, методов диагностики и лечения;
- клонирование.

Серьезную угрозу несут и факторы дегуманизации:

- растущая стоимость лечения;
- увеличение ятрогенной нейрохирургической патологии;
- дистанцизация врача от больного;
- нарушения этического кодекса врача.

На этом фоне появились новые противоречия современной нейрохирургии:

1. Обилие изошренных методов и технологий и недостаток обобщающих теорий и концепций.

2. Следование рекомендациям доказательной медицины и индивидуальная эффективность лечения.

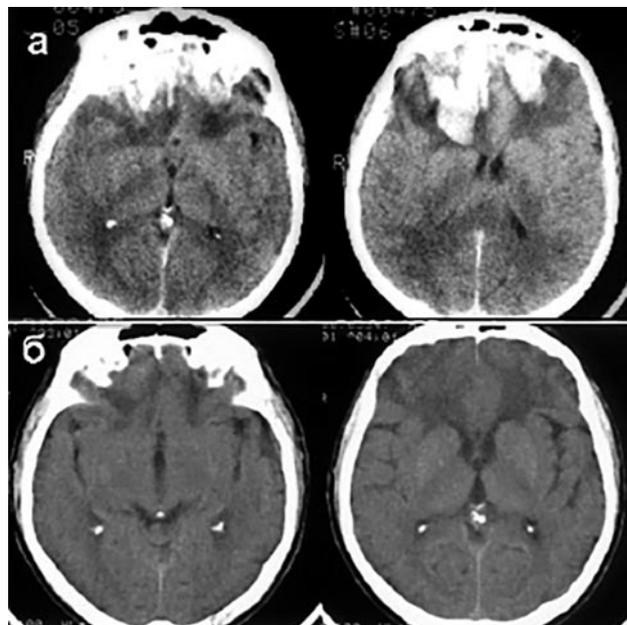
3. Избыточность информации, перерастающая в хаос фактов и поверхностное клиническое мышление, перерастающее во врачебную некомпетентность.

4. Огромные спасительные возможности нейрохирургии и глобальное обесценивание человеческой жизни.

Более подробно остановимся на некоторых других противоречиях.

Рис. 2. КТ-динамика очагов размозжения базальных отделов лобных долей. Консервативное лечение. Хорошее восстановление: а – 4-е сутки после ЧМТ, б – 31-е сутки после травмы.

Fig. 2. CT dynamics of the foci of crush injury in the basal areas of frontal lobes. Conservative treatment. Good recovery. Upper row – day 4 after TBI, lower row – day 31 after injury.



Фетишизация данных нейровизуализации и игнорирование анамнеза и клиники

Это несет угрозу: 1) атрофии клинического мышления; 2) гипоскиллии (неумение исследовать и оценивать неврологический статус и собирать анамнез); 3) разобщение врача и пациента.

Всегда надо помнить: оперируется человек, а не картинка. Приведем примеры клинического мышления. По принятым критериям представленные на рис. 2 геморрагические очаги ушиба – размозжения мозга у 70-летнего больного подлежат оперативному удалению. Но учитывая, как их переносит больной – по сохранности сознания, очаговым и соматическим показателям – предпочли почасовое наблюдение в динамике и консервативное лечение, результаты которого полностью оправдали отход от принятых стандартов.

Очаговые ушибы тяжелой степени резорбировались, на их месте гиподенсивные зоны. Главное – спустя 31 сут состояние больного хорошее, жалоб нет. В психическом и неврологическом статусе без изменений, за исключением anosmia. Спустя 3 мес пациент вернулся к привычной профессиональной деятельности.

Другое наблюдение. Пострадавший 78 лет получил тяжелую черепно-мозговую травму. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) значительных размеров внутримозговая гематома слева, и крупный очаг размозжения справа (рис. 3). Общее состояние средней тяжести, умеренное оглушение, без грубой неврологической симптоматики. Учитывая возраст и общее состояние, от немедленной радикальной операции с учетом двусторонности патологии и неизбежной травматично-

Рис. 3. МРТ-динамика (режим T2). Внутри мозговая гематома височно-теменной локализации слева и очаг размозжения в правой лобной доле. Консервативное лечение. Хорошее восстановление: а – 3-и сутки после ЧМТ, б – 74-е сутки после травмы.

Fig. 3. MRI dynamics (T2-weighted imaging). Left temporo-parietal intracerebral hematoma and the focus of crush injury in the right frontal lobe. Conservative treatment. Good recovery. a – day 3 after TBI, b – day 74 after injury.

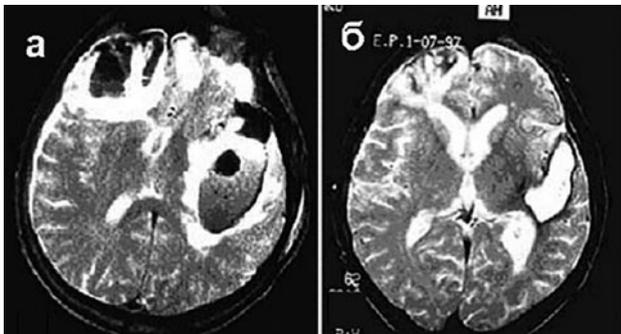


Рис. 4. Ушиб тяжелой степени лобно-височных отделов правого полушария. Трехмерное КТ-выделение головного мозга в динамике: а – при поступлении, б – через 26 суток после ЧМТ.
Fig. 4. Severe contusion of the right frontotemporal regions. 3D CT of the brain over time: a – at admission, b – 26 days after TBI.

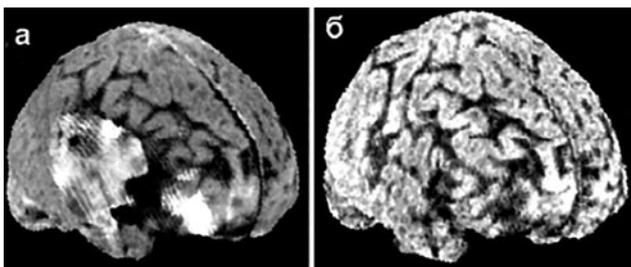
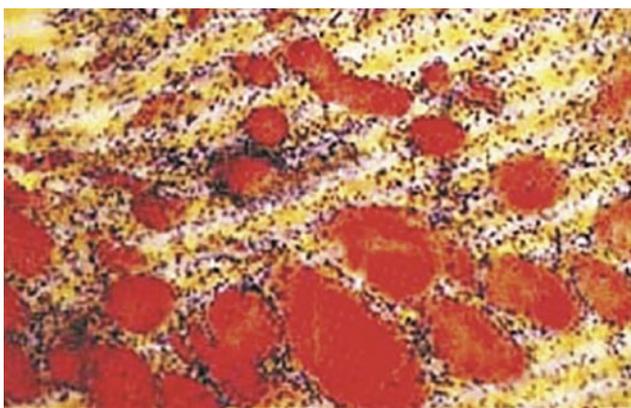


Рис. 5. Макрокапилляры наружной капсулы ХСГ. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. x200.
Fig. 5. Macrocapillaries of the cSDH external capsule. Hematoxylin and eosin stain, 200x.



сти решено воздержаться, продолжая почасовое наблюдение и консервативную терапию.

В динамике – постепенное улучшение состояния с хорошим восстановлением. Контрольное МРТ показало резорбцию внутримозговой гематомы слева с появлением на ее месте ликворной кисты; рассасывание и организацию очага ушиба размозжения справа; расправление сдавленных боковых желудочков.

Исходы ЧМТ при тяжелых очаговых повреждениях вещества головного мозга (N-170) TBI outcomes in cases of severe focal damage to the brain matter (N-170)		
Шкала исходов Глазго	Оперированные	Неоперированные
Хорошее восстановление	28,2%	52,5%*
Умеренная инвалидизация	33,7%	30,7%
Грубая инвалидизация	20,6%**	9%
Вегетативный статус	4,3%	2,5%
Смерть	13,0%	5,1%
*p<0,001; **p<0,05		

И еще одно наблюдение ушиба тяжелой степени, леченный консервативно с положительным клиническим результатом (рис. 4).

В таблице представлены результаты оперативного и консервативного подходов к лечению ушибов головного мозга тяжелой степени.

Проведенные наблюдения позволили предложить концепцию расширения показаний консервативного лечения тяжелых очаговых повреждений вещества головного мозга. Она основана на следующих позициях:

- собственные саногенные механизмы организма при корректной терапии достаточно часто эффективны при повреждениях мозгового вещества;
- исключается напряжение и срыв саногенных механизмов с нередким созданием новых патогенных ситуаций при хирургической агрессии;
- удается часто предупреждать или лучше лечить вторичные повреждения ЦНС.

Здравый смысл и логика научных знаний

Подходы к решению медицинской задачи могут быть: 1) линейными (т.е. простыми, очевидными и часто эффективными) и 2) концептуальными (т.е. сложными, требующими специальных исследований, но способные круто изменить ситуацию).

Приведем пример. По здравому смыслу при хронических субдуральных гематомах (ХСГ) четко решается проблема их радикального лечения – одномоментное полное удаление лежащего поверхностно «кровяного мешка» вместе с его содержимым и капсулой через широкую трепанацию. Так поступали на протяжении многих десятилетий, да и сегодня – не редкость.

Однако длительно сдавленный хронической гематомой мозг, особенно у пожилых и стариков, не может быстро расправиться. И это создает реальную угрозу коллапса мозга и различных осложнений – от напряженной пневмоцефалии до повторных кровоизлияний. Летальность при радикальном методе лечения ХСГ достигает 12–18%.

Проведенные нами исследования доказали, что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение ХСГ, является гиперфибри-

Рис. 6. МРТ-динамика двусторонней ХСГ: верхний ряд – во фронтальной и аксиальной плоскостях (в режиме T1 и T2) при поступлении; нижний ряд – 2 мес спустя после двустороннего закрытого наружного дренирования; полное исчезновение ХСГ с одной стороны и небольшая остаточная ХСГ с другой.

Fig. 6. MRI dynamics of bilateral cSDH: upper row – frontal and axial slices (T1- and T2- weighted imaging) at admission; lower row – 2 months after the bilateral closed external drainage; complete cSDH resolution on one side and small residual cSDH on the other side.

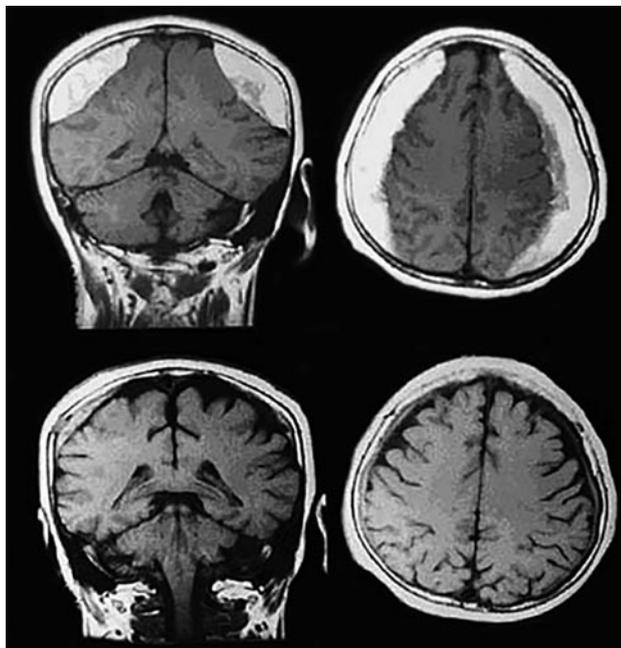
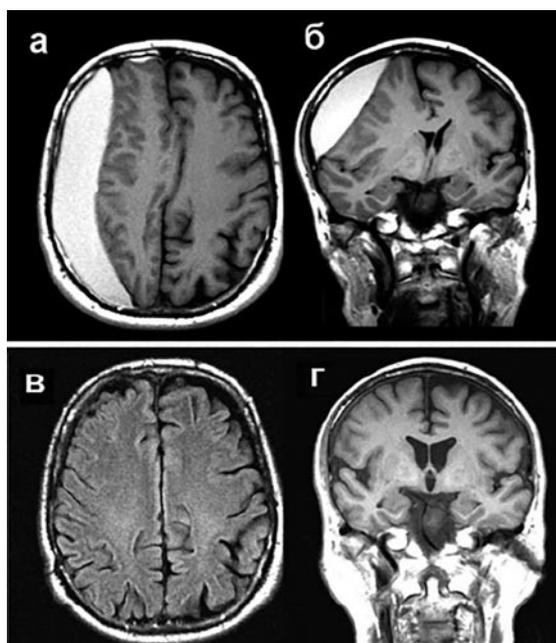


Рис. 7. МРТ-динамика правосторонней ХСГ у 64-летнего больного. Сагиттальный и фронтальный срезы (T1): а, б – до операции: видна обширная гиперденсивная ХСГ лобно-теменно-затылочной области справа; смещение срединных структур влево на 11 мм; в, г – через 14 мес после закрытого дренирования; полная резорбция гематомы, клиническое выздоровление.

Fig. 7. MRI dynamics of the right-sided cSDH in a 64-year-old patient. Sagittal and frontal slices (T1): a, b – before surgery: a large hyperdense chronic subdural hematoma of the right fronto-parieto-occipital region can be seen; 11 mm midline shift to the left; c, d – 14 months after the closed drainage; complete resorption of hematoma, clinical recovery.



нолиз внутригематомной среды. Он обусловлен накоплением в полости гематомы продуктов деградации фибрина, превышающих в 6–60 раз аналогичные показатели в периферической крови у тех же больных. При гиперфибринолизе различные, часто незначительные, внешние и внутренние факторы легко провоцируют макро и/или микрокровотечения из неполноценных сосудов капсулы хронической гематомы (рис. 5).

Поэтому, как это ни звучит парадоксально, удалять хроническую гематому не следует. Вместо трепанации черепа достаточно минимально инвазивного изменения внутригематомной среды, что запускает процесс самогенеза гематомы и ее капсулы.

Обычно клиническое состояние больных улучшается уже в первые сутки после дренирования. Полная резорбция хронической гематомы вместе с капсулой происходит в течение 1–2,5 мес.

Результаты концептуального подхода превзошли ожидания: в 94,7% – хорошие результаты, в 4,1% – повторные операции. На репрезентативном материале (свыше 700 верифицированных наблюдений ХСГ) смертность сократилась на порядок (1,2% против 12–18%); тяжелые осложнения, обусловленные коллапсом мозга, исчезли. Длительный катамнез (до 10 лет) и методы нейровизуализации подтвердили эффективность и надежность новой парадигмы лечения ХСГ (рис. 6 и 7).

Иная картина в тех клиниках, где до сих пор придерживаются радикальной хирургии ХСГ. Например, у польских коллег (данные 2019 г.) показатели и летальных исходов, и повторных операций на сопоставимом с нашим числом наблюдений ХСГ оказались гораздо выше (15,6% и 18,7% соответственно).

Кроме особых случаев, в наше время прибегать к радикальной операции при ХСГ – это антиэтика со всеми ее негативными последствиями.

К сожалению, безнаказанная врачебная антиэтика процветает, а врачебной этике не уделяют никакого внимания, ее забывают либо игнорируют.

Подчеркнем, «здоровый смысл» в медицине не отменяется, но гиппократовский принцип *non nocere* обычно оказывается на стороне логики научных знаний.

Риск операции и риск выжидания

Такая дилемма всегда присутствует при обосновании показаний к любой операции. Но, может быть, наиболее четко она обозначена при выявлении клинической асимптомной патологии у человека, ощущающего себя здоровым. Требуется врачебные решения, одни из которых могут оказаться спасительными, а другие – ненужными и опасными. Подчеркнем, диагноз при асимптомной патологии только картиночный и иным быть не может, но решение о тактике ведения пациента всегда должно быть клиничко-философским. Идеологии клинической нейрохирургии и превентивной нейрохирургии разные: при первой – восстановление здоровья, при второй – его сохранение.

Рис. 8. Варианты морали.
Fig. 8. Variants of morality.



Рис. 9. Слагаемые пациента.
Fig. 9. Components of the patient.



Рис. 10. Варианты взаимоотношений врача с пациентом.
Fig. 10. Variants of the doctor-patient relationship.



Профессиональный долг врача и коммерческие соблазны

В наше время коммерческих соблазнов много, а профессиональный долг врача по-прежнему один – честное служение больному. Противостоят разлагающему влиянию денег могут только совесть и нравственные устои доктора, т.е. этика. Нравственность врача складывается из общественной, профессиональной и индивидуальной морали (рис. 8). При этом врач должен учитывать, что пациент не только носитель болезни, но и личность (рис. 9). Отношения врача с пациентом могут быть патерналистические, партнерские, клиентские. Этика играет важную роль при любом типе взаимоотношений доктора и пациента (рис. 10).

Обширные технические возможности и ограниченные финансовые ресурсы

Следствием этого противоречия является невозможность использования огромных спасительных возможностей современной нейрохирургии, особенно в бедных странах.

Святость жизни и качество жизни

Это важнейшая проблема – качество жизни, тем более, когда оно неприемлемо ни для самого пациента, ни для его семьи, ни для общества. Такое, например, как при хроническом вегетативном состоянии, когда психика отсутствует, а сома при искусственной поддержке способна длительно существовать.

Рис. 11. «Апостол Петр лечит парализованного». Бернардо Строчци. XVII в.
Fig. 11. "St Peter Cures the Lame Beggar". Bernardo Strozzi. 17th century.



Технологии и этику нельзя разрывать

Технологии без этики – опасны!

Этика без технологий – декларативна!

Этическое слагаемое врачевания необходимо для адекватного разрешения противоречий в нейрохирургии с учетом интересов как больного, так и общества. Высокий профессионализм врача должен сочетаться с приоритетом этических и гуманитарных ценностей на всех этапах обучения и деятельности.

Конечно, надо признать, что в медицине, особенно urgentной, бывают ситуации, препятствующие полному использованию врачебной этики.

Факторы, ограничивающие использование этических принципов в urgentных ситуациях:

- острый дефицит времени;
- бессознательное состояние больных;
- необходимость срочной сортировки при массовом поступлении пострадавших;
- острый дефицит человеческих (врачебных) и материальных (методы диагностики и лечения) возможностей.

Нейрохирург, как и любой врач, всегда должен быть не только *Homo sapiens*, но и *Homo moralis* (рис. 11). В своем служении больным никогда нельзя забывать категорический императив Иммануила Канта: **Поступай всегда нравственно, кто бы ты ни был и какими бы ни были обстоятельства!**

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения им. акад. А.А. Потапова, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-9948-9816

Охлопков Владимир Александрович – канд. мед. наук, доц., нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения им. акад. А.А. Потапова, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: OVA@nsi.ru; ORCID: 0000-0001-8911-2372

Лихтерман Болеслав Леонидович – д-р мед. наук, проф., Институт социальных наук ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: likhterman_b_l@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3453-4380

Поступила в редакцию: 13.12.2024

Поступила после рецензирования: 26.12.2024

Принята к публикации: 16.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid B. Likhterman – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-9948-9816

Vladimir A. Okhlopkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: OVA@nsi.ru; ORCID: 0000-0001-8911-2372

Boleslav L. Likhterman – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: likhterman_b_l@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3453-4380

Received: 13.12.2024

Revised: 26.12.2024

Accepted: 16.01.2025



Рецидивирующие формы острого рассеянного энцефаломиелита: современные представления диагностики и лечения, возможные причины хронизации демиелинизирующего процесса

Г.И. Садекова¹✉, М.А. Омарова¹, А.Н. Бойко^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉g.sadekova.neuro@gmail.com

Аннотация

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭ) – это острое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы, которое традиционно рассматривается как монофазный демиелинизирующий процесс, развивающийся преимущественно у детей и подростков. В последние годы количество случаев рецидивирующего течения данного заболевания увеличивается, однако этиологические и патогенетические факторы хронизации демиелинизирующего процесса после дебюта заболевания недостаточно изучены. Нами проведен поиск публикаций, посвященных рецидивирующим формам ОРЭ, в информационных базах PubMed, Scopus и Mendeley. В настоящей статье представлены обзор современных представлений о диагностике и лечении ОРЭ, вопросы дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими заболеваниями на основании клинической картины, нейровизуализационных данных и специфичных лабораторных маркеров. Обобщены литературные данные о рецидивирующих формах заболевания, прогностических факторах хронизации демиелинизирующего процесса, в том числе трансформации в рассеянный склероз.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, мультифазный рассеянный энцефаломиелит, прогностические факторы, рассеянный склероз.

Для цитирования: Садекова Г.И., Омарова М.А., Бойко А.Н. Рецидивирующие формы острого рассеянного энцефаломиелита: современные представления диагностики и лечения, возможные причины хронизации демиелинизирующего процесса. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 80–87. DOI: 10.47407/kr2024.6.01.00p435

Relapsing forms of acute disseminated encephalomyelitis: current concepts of diagnosis and treatment, possible causes of chronic demyelinating process

Galina I. Sadekova¹✉, Madina A. Omarova¹, Alexey N. Boyko^{1,2}

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉g.sadekova.neuro@gmail.com

Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis is an acute autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, which is traditionally considered as a monophasic demyelinating process that develops mainly in children and adolescents. In recent years, the number of cases of relapsing forms of this disease has increased, however, the etiological and pathogenetic factors of chronic demyelinating process after the onset of the disease have not been sufficiently studied. We searched for publications devoted to relapsing forms of acute disseminated encephalomyelitis in the information databases PubMed, Scopus and Mendeley. This article provides an overview of current concepts of the diagnosis and treatment of acute disseminated encephalomyelitis, issues of differential diagnosis with other demyelinating diseases based on the clinical features, neuroimaging findings and specific biomarkers. The literature data on relapsing forms of the disease, prognostic factors of chronic of demyelinating process, including evolution into multiple sclerosis.

Keywords: acute disseminated encephalomyelitis, mulphasic acute disseminated encephalomyelitis, prognostic factors, multiple sclerosis.

For citation: Sadekova G.I., Omarova M.A., Boyko A.N. Relapsing forms of acute disseminated encephalomyelitis: current concepts of diagnosis and treatment, possible causes of chronic demyelinating process. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 80–87 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.01.00p435

Введение

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это острое демиелинизирующее воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое чаще развивается у детей и подростков после предшествующей инфекции или вакцинации [1, 2]. Клиническая картина заболевания представлена полифокальной неврологической симптоматикой, которая при бла-

гоприятном исходе регрессирует в течение нескольких недель [3]. Диагностика ОРЭМ может вызывать затруднения ввиду отсутствия разработанных диагностических критериев у взрослых [4]. В большинстве случаев ОРЭМ протекает монофазно с возвращением к исходному неврологическому уровню в течение 3 мес после появления первых симптомов [2]. У 10–36% пациентов наблюдаются рецидивирующие формы ОРЭМ [5].

Изучение прогностических факторов хронизации демиелинизирующего процесса после перенесенного ОРЭМ имеет важное клиническое значение для своевременной диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний.

Этиология и патогенез

ОРЭМ считается постинфекционным заболеванием ЦНС. В 50–85% случаев развитию ОРЭМ предшествует инфекция или вакцинация. Чаще всего ОРЭМ ассоциирован с предшествующей вирусной инфекцией дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Среди микроорганизмов, ассоциированных с ОРЭМ, чаще встречается цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса, вирус герпеса человека-6, вирус гриппа, вирус гепатита А, вирус иммунодефицита человека, *Mycoplasma pneumoniae*, лептоспиры, β -гемолитические стрептококки и *Borrelia burgdorferi*, хотя в большинстве случаев возбудитель остается неидентифицированным. В большинстве случаев ОРЭМ развивается через несколько дней и до 2 мес после вирусной или бактериальной инфекции (в среднем 26 дней) [1, 3]. ОРЭМ может развиваться после вакцинации от бешенства, кори, коклюша, столбняка, гриппа, гепатита В, дифтерии, краснухи, пневмококка, ветряной оспы, вируса папилломы человека, полиомиелита, SARS-CoV-2 [3].

Считается, что основу патогенеза ОРЭМ составляет аутоиммунный и воспалительный процесс в ЦНС, возникающий под воздействием факторов окружающей среды (инфекция, вакцинация) и развивающийся у людей с генетической предрасположенностью [2].

Одним из главных механизмов иммуноопосредованного повреждения ЦНС является «молекулярная мимикрия» – перекрестная реакция антител, вырабатываемых в ответ на воздействие микроорганизмов с аутоантигенами миелина [основным белком миелина, протеолипидным белком и миелин-олигодендроцитарным гликопротеином – МОГ (антитела к МОГ)], приводящая к активации гуморальных и клеточных иммунных реакций и, как следствие, к демиелинизирующему процессу [1, 2, 4, 5]. Эта гипотеза подтверждается наличием аутоантител иммуноглобулина (Ig) G и Т-хелперных клеток, реагирующих на белок миелина, у пациентов с ОРЭМ. Последующая активация воспалительного каскада приводит к увеличению проницаемости сосудов, отеку и разрушению гематоэнцефалического барьера. Антитела к МОГ были обнаружены как в сыворотке крови, так и в ликворе пациентов во время острой фазы заболевания, и их количество постепенно снижалось в процессе выздоровления. Экспрессия МОГ в зрелых олигодендроцитах предполагает его возможную роль в созревании самих олигодендроцитов, а также играет ключевую роль в поддержании целостности миелина, в адгезии и взаимодействии между клетками [2].

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов в ликворе у пациентов с ОРЭМ было описано повышение тех цитокинов, которые связаны с Th1- и Th2-клетками. Уровень цитокинов, связанных с макро-

фагами/микровглией, также был повышен, что указывает на роль врожденного иммунитета при ОРЭМ. Во всех исследованиях интерлейкин (ИЛ)-6 был одним из цитокинов, который, по-видимому, регулярно повышался у пациентов с ОРЭМ и коррелировал с обнаружением олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) и антител к МОГ [5].

Среди других воспалительных факторов, потенциально связанных с развитием ОРЭМ, S. Yang и соавт. были отмечены фактор роста нервов бета (β -NGF), цистатин D, ИЛ-7, пептидный трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и нейротрофин-3 (NT-3) [6].

Обнаружение специфических воспалительных факторов, участвующих в патогенезе ОРЭМ, имеет важное прогностическое значение для разработки патогенетических методов лечения.

Эпидемиология

Частота ОРЭМ среди детской популяции варьируется от 0,07 до 0,9 на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости среди детей приходит на возраст от 5 до 8 лет. У взрослых случаи ОРЭМ зафиксированы в возрасте от 18 до 82 лет со средним возрастом от 33 до 41 года [1]. Заболевание чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин, с соотношением 1,3:1 [3]. Отмечается тенденция к росту заболеваемости в зимне-весенний период. Географическое распределение аналогично таковому при рассеянном склерозе (РС) с распространенностью, которая увеличивается с удалением от экватора [2, 5].

Клиническая картина

ОРЭМ характеризуется мультифокальной неврологической симптоматикой, быстро прогрессирующей в течение нескольких дней или недель [3]. Клиническая картина ОРЭМ неоднородна. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ОРЭМ были пирамидные признаки, двигательный дефицит, нарушения походки, ствольные симптомы и энцефалопатия [7]. Как правило, у пациентов наблюдаются продромальные симптомы, такие как лихорадка, головная боль, общая слабость, тошнота и рвота. Острая фаза наступает с появлением энцефалопатии, облигатного признака ОРЭМ, характеризующейся изменением поведения (раздражительностью, спутанностью сознания) и сознания (летаргия, сопор, кома), связанными с мультифокальным или очаговым неврологическим дефицитом в зависимости от области, вовлеченной в процесс демиелинизации [2, 8]. При поражении затылочной доли и зрительной коры у пациентов могут наблюдаться нарушения зрения – от одноименных дефектов полей зрения до кортикальной слепоты. Поражение ассоциативных областей коры вызывает афазию, алексию, аграфию или акалькулию. Пирамидные признаки, такие как парезы/плегия, гиперрефлексия, спастичность и симптом Бабинского, могут возникать, если в патологический процесс вовлечена двигательная кора головного мозга (ГМ). Сенсорные нарушения включают аграфестезию, астереогнозию, потерю проприо-

цепции и изменение восприятия боли и температуры. Поражение зрительного нерва может привести к отеку диска зрительного нерва и одностороннему или двустороннему невриту зрительного нерва. Поражение ствола ГМ приводит к нарушению функции III–XII черепно-мозговых нервов (диплопия, нарушение экстраокулярных движений, дисфагия, дизартрия, нистагм, головокружение, атаксия, нарушение слуха и вкуса), нарушению сознания и к дыхательной недостаточности. Повреждение спинного мозга может вызвать вялый паралич с нарушением дефекации и мочеиспускания. Судороги нередки и могут быть фокальными или генерализованными [2].

Другие атипичные симптомы включают менингеальные признаки, дистонию или паркинсонизм, хореоподобные движения и нервно-психические симптомы (изменение поведения, раздражительность, агрессия). ОРЭМ у детей характеризуется симптомами менингоэнцефалита, включающими энцефалопатию, лихорадку, головную боль, тошноту и рвоту [2, 5].

У некоторых взрослых наблюдаются признаки поражения периферической нервной системы (ПНС) в виде парестезий, гипестезий и атрофии мышц. Пациенты с ОРЭМ с поражением ПНС обычно имеют худший прогноз и повышенный риск рецидива заболевания по сравнению с пациентами с поражением только ЦНС [1].

Подходы к диагностике

Предпочтительным методом диагностики ОРЭМ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Для МРТ-картины ГМ при ОРЭМ характерно наличие гиперинтенсивных очагов с нечеткими границами на T2-взвешенных изображениях, FLAIR. Очаги обычно не визуализируются на T1-взвешенных изображениях, хотя более крупные очаги могут проявляться как гипоинтенсивные. Наиболее характерно, что ОРЭМ проявляется в виде множественных, широко распространенных, асимметричных поражений >1–2 см в диаметре, с нечеткими краями с обеих сторон по всему ГМ [1–3, 5, 8, 9]. У большинства пациентов с ОРЭМ выявляется вазогенный отек ГМ на диффузно-взвешенных изображениях (DWI) [7]. Чаще всего наблюдается поражение глубокого и подкоркового вещества, реже – перивентрикулярного белого вещества, иногда – базальных ганглиев, таламуса, коры. Могут быть дополнительные инфратенториальные поражения ствола ГМ, мозжечка и спинного мозга, но они редко проявляются как изолированные поражения без сопутствующего поражения ГМ. При геморрагическом и сверхостром вариантах ОРЭМ могут обнаруживаться области острого кровоизлияния [1–3]. Характерным признаком является отсутствие диссеминации патологического процесса во времени по данным нейровизуализации (отсутствие гипоинтенсивных очагов в режиме T1-взвешенных изображений, одновременное накопление контрастного вещества всеми очагами) [4].

У взрослых поражение СМ на МРТ может быть представлено продольно-распространенным поперечным

миелитом (LETM), который в значительной степени связан с серопозитивным вариантом заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), но у детей чаще встречаются более протяженные очаги. Короткие, клиновидные, эксцентрические очаги чаще наблюдаются при РС. Миелит, связанный с антителами к МОГ, может сопровождаться LETM, и в этих поражениях преобладает поражение серого вещества, что иногда затрудняет дифференциальную диагностику с острым вялым миелитом (AFM) [8].

Наличие 2 или более перивентрикулярных очагов, наличие симптома «черных дыр» на T1-взвешенных изображениях и отсутствие двустороннего характера поражения во время первого демиелинизирующего эпизода характерны для РС [1].

Компьютерная томография (КТ) является менее информативным методом диагностики ОРЭМ. КТ-признаки поражения вещества ГМ могут отсутствовать, однако в субкортикальном белом веществе иногда выявляются неспецифические очаги, накапливающие или не накапливающие контрастное вещество. В дальнейшем на КТ наблюдается диффузное снижение плотности белого вещества (признак распространенной демиелинизации) [10].

Электроэнцефалография используется как дополнительный метод диагностики у пациентов с судорожным синдромом в клинической картине ОРЭМ. Электроэнцефалография может выявить замедление биоэлектрической активности, а также, в некоторых случаях, эпилептиформную активность [3].

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз ОРЭМ является клиническим и подтверждается с помощью данных нейровизуализации. До сих пор нет конкретных биологических маркеров, подтверждающих диагноз, что является целью дальнейших исследований. При постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику путем исключения заболеваний, имитирующих ОРЭМ [2, 5]. Первоочередной задачей является исключение острой бактериальной или вирусной инфекции ЦНС, поскольку ОРЭМ часто проявляется как острый менингоэнцефалит. Поэтому необходимо как можно скорее провести люмбальную пункцию с исследованием ликвора с применением культуральных методов, вирусологических исследований (на вирусы простого герпеса 1 и 2-го типа, энтеровирус, вирус гриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы, вирус Западного Нила, цитомегаловирус) и бактериальных/вирусных серологических исследований (антитела к боррелии, бледной трепонеме, микоплазме, вирусу краснухи) [2, 3]. Метагеномное секвенирование нового поколения все чаще используется для диагностики менее распространенных инфекций ЦНС [8].

Показатели ликворограммы у пациентов с ОРЭМ могут быть в пределах референсных значений или демонстрировать умеренный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов и моноцитов, повышенный уровень белка

Таблица 1. Международная группа по изучению РС у детей (IPMSSG) разработала диагностические критерии ОРЭМ [2]
Table 1. International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group (IPMSSG) diagnostic criteria for acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) [2]

Первый клинический эпизод полиочагового поражения ЦНС с предполагаемой воспалительной демиелинизирующей причиной
Энцефалопатия, которая не может быть объяснена лихорадкой
Отсутствие новых клинических симптомов и новых МРТ-изменений, возникающих спустя 3 мес и более от дебюта заболевания
Патологические изменения на МРТ ГМ, выявляемые в течение острого периода (3 мес)
Характерные изменения по данным МРТ ГМ: – диффузные, плохо очерченные, крупные (>1–2 см) поражения, затрагивающие преимущественно белое вещество ГМ; – гипointенсивные поражения на T1-взвешенных изображениях в белом веществе встречаются редко; – может наблюдаться поражение глубокого серого вещества (например, таламуса или базальных ганглиев)

(в 50–80% случаев). У 1/3 пациентов обнаруживается интратекальный синтез олигоклональных антител, который может быть транзиторным [2, 4, 5].

Является необходимым проводить дифференциальную диагностику ОРЭМ с другими аутоиммунными заболеваниями ЦНС. В настоящее время определен спектр аутоиммунных заболеваний ЦНС, при которых могут образовываться следующие антитела [3]:

1) антитела к нейронам – антитела к внутриклеточным белкам (Hu, Yo, Ma2);

2) антитела к внеклеточным мембранным белкам (аквапорины 4 – AQP-4, антитела к MOG, LGI1, CASPR2, рецептору глицина, GABAA-рецептору, GABAB-рецептору, AMPA-рецептору, mGluR5, DPPX, D2R, IgLON5, neurexin 3α, mGluR1 и др.);

3) антитела к внутриклеточным белкам, которые могут выходить на поверхность во время экзоцитоза синаптических пузырьков (amphiphysin, septin 5, synapsin);

4) антитела к другим структурам ЦНС (внеклеточный мембранный белок астроцитов GFAP);

5) антитела, поражающие не только нервную систему, но и другие системы органов (системные аутоиммунные заболевания).

Международная группа по изучению РС у детей (The International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group – IPMSSG) разработала современные диагностические критерии (см. таблицу), опубликованные в 2007 г. и обновленные в 2013 г., которые определяют ОРЭМ как острый демиелинизирующий эпизод, для которого характерно наличие энцефалопатии, полиочагового поражения ЦНС и очагов демиелинизации по данным МРТ [1–3, 5, 8]. Однако критерии диагностики IPMSSG подвергаются критике в связи с необходимостью таких признаков для постановки диагноза, как энцефалопатия и многоочаговое поражение ЦНС, которые обнаруживаются не во всех случаях. По данным M. Voesen и соавт., даже у детей диагноз ОРЭМ ставится в полном соответствии с критериями IPMSSG лишь в 35% случаев. Диагностические критерии ОРЭМ для взрослых не разработаны [4].

Клинические и нейровизуализационные характеристики ОРЭМ существенно различаются в зависимости от возраста. Применение диагностических критериев IPMSSG ко всем взрослым с диагнозом ОРЭМ приводит

к тому, что более чем в 1/2 случаев диагноз не верифицируется [7].

Дифференциальный диагноз ОРЭМ проводится с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом РС, MOG-IgG-ассоциированным заболеванием, острым вирусным энцефалитом, метастатическим поражением ГМ [1]. При возникновении полисимптомной энцефалопатии (например, двигательных расстройств, судорог, психоза) при дифференциальной диагностике следует учитывать энцефалит, вызванный анти-NMDA-рецепторами, лимбический энцефалит, энцефалит Хашимото и энцефалит Рассмусена. Кроме того, дифференциальный диагноз ОРЭМ должен включать злокачественные новообразования ЦНС, пищевые, токсические и нейрометаболические нарушения (особенно митохондриопатии) [2].

Наиболее сложной представляется дифференциальная диагностика ОРЭМ с ОРЭМ-подобным началом РС. Точная диагностика любого из этих состояний имеет важное значение, поскольку подход к лечению этих двух заболеваний существенно различается. У пациентов с ОРЭМ в анамнезе часто отмечаются симптомы продромального периода вирусных заболеваний, такие как: лихорадка, ригидность затылочных мышц, остро возникшая атаксия, нарушение сознания и энцефалопатия, которые являются не характерными для РС. Различается и МРТ-картина поражения ГМ и спинного мозга при ОРЭМ и РС. Для ОРЭМ характерны обширные, двусторонние, асимметричные поражения с нечеткими границами. Поражения области таламуса чаще наблюдаются при ОРЭМ, в то время как перивентрикулярные очаги демиелинизации чаще встречаются при РС [1]. Для того чтобы отличить ОРЭМ от РС во время первого клинического эпизода, потенциально полезны три признака [5]:

- 1) два или более перивентрикулярных поражения;
- 2) наличие симптома «черных дыр»;
- 3) отсутствие двустороннего характера поражения ГМ.

При наличии двух из этих трех признаков вероятность РС выше, чем ОРЭМ. Тем не менее следует отметить, что эти критерии не являются диагностическими.

Исследование олигоклональных антител рекомендуется для проведения дифференциальной диагностики с РС, так как 2-й тип их синтеза часто встречается при РС

и редко – при ОРЭМ. При РС, как правило, не определяются антитела к МОГ, тогда как при ОРЭМ в 40% случаев возможно их обнаружение [3].

При отрицательном анализе на антитела к МОГ и обнаружении в сыворотке крови антител к AQP-4 следует заподозрить ЗСОНМ. Также в пользу данного диагноза могут свидетельствовать синдром *area postrema* (эпизоды икоты или тошноты и рвоты, необъяснимой другими причинами), симптоматическая нарколепсия или острый клинический синдром поражения промежуточного мозга. Кроме того, расстройства из спектра оптиконевромиелита более характерны для пациентов женского пола, дебют заболевания отмечается во взрослом возрасте; поражение спинного мозга наблюдается чаще, чем зрительных нервов; оптический неврит в дебюте заболевания чаще односторонний [3].

В некоторых случаях возникают трудности в дифференциальной диагностике ОРЭМ со злокачественными новообразованиями ГМ. Тогда может проводиться исследование ликвора цитологическим методом и методом проточной цитометрии, редко возникает необходимость в биопсии ГМ [3].

Терапия ОРЭМ

В настоящее время не существует рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, устанавливающих подходы к лечению ОРЭМ. Стандартом терапии является неспецифическая иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и плазмаферез. Лечение 1-й линии состоит из внутривенного введения высоких доз ГКС с последующим переходом на пероральный прием с постепенным снижением дозы. В большинстве случаев доза пероральных ГКС начинается с использования преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в сутки, а затем постепенно снижается в течение 4–6 нед [2, 5]. Раннее прекращение приема ГКС (менее 3 нед) может увеличить риск рецидива заболевания [5, 8]. Механизмы действия ГКС в высоких дозах включают подавление продукции воспалительных цитокинов, ингибирование активации Т-клеток, уменьшение проникновения иммунных клеток в ЦНС и облегчение апоптоза активированных иммунных клеток [8].

Использование внутривенного Ig и плазмафереза считается терапией 2-й линии у пациентов с резистентностью к ГКС, а также у пациентов с противопоказаниями к применению ГКС и рецидивами ОРЭМ. Плазмаферез следует рассматривать на ранних стадиях молниеносного течения ОРЭМ [2]. Weinshenker и соавт. исследовали эффективность плазмафереза при лечении пациентов с тяжелыми демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, не реагирующими на ГКС, в рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо. Исследование выявило улучшение неврологического статуса пациентов, которым проводился плазмаферез, по сравнению с другими участниками исследования. Плазмаферез обычно состоит из 3–6 сеансов с различным графиком проведения – от ежеднев-

ного использования до проведения через 1 день или в течение 10–14 дней. Некоторые клинические и рентгенологические характеристики заболевания могут быть полезны для принятия решения о выборе плазмафереза в пользу других методов терапии. Kozioelk и соавт. представили ретроспективное исследование, включающее 3 клинических случая ОРЭМ: у 2 пациентов развились двигательные симптомы, а у 1 пациента наблюдался рецидив ОРЭМ с невритом зрительного нерва. После лечения ГКС в высоких дозах и отсутствия клинического улучшения этим пациентам проведен плазмаферез с хорошим ответом на проводимую терапию. Показанием к плазмаферезу в данном случае являлись оценка по шкале EDSS ≥ 6 или тяжелая потеря зрения ($\leq 0,2$) на одном глазу и отсутствие изменений симптомов по крайней мере после 5 дней применения ГКС в высоких дозах. Khurana и соавт. предложили использовать плазмаферез при наличии МРТ-признаков поражения глубокого серого вещества и ствола ГМ, которые могут быть связаны с отсутствием реакции на терапию ГКС [2].

Возможным фактором, свидетельствующим о неэффективности использования ГКС, является поражение ПНС. В таких случаях использование ВВИГ в дозировке 2 г/кг массы тела в течение 2–5 дней является терапевтическим вариантом [2, 5]. В качестве терапии 2-й линии ВВИГ могут назначаться в качестве монотерапии или в сочетании со вторым курсом ГКС, так как их совместное применение может оказывать синергетический эффект. Сообщалось о применении циклофосфамида у взрослых пациентов с ОРЭМ, которые не реагировали на стандартную терапию [2].

Прогноз

Прогноз при ОРЭМ сильно варьирует в зависимости от возраста пациента, показателей клинической картины и результатов МРТ-диагностики, а также наличия антител к МОГ. Наиболее тяжелые случаи ОРЭМ представляют собой острый геморрагический лейкоэнцефалит и острый некротизирующий лейкоэнцефалит, которые характеризуются кровоизлияниями в очагах демиелинизации. Предполагалось, что острый геморрагический лейкоэнцефалит является гиперострым вариантом ОРЭМ, но из-за различий в патофизиологии (увеличения количества нейтрофилов, разрушения мелких сосудов с отложением фибрина и кровоизлияний) он также рассматривался как отдельное заболевание [1, 11]. При монофазном течении ОРЭМ летальный исход может достигать 30% случаев. От 50 до 80% пациентов полностью выздоравливают при монофазном течении ОРЭМ. Около 25% госпитализированных детей нуждаются в интенсивной терапии, при этом смертность составляет от 1 до 3%. Взрослые чаще попадают в отделения интенсивной терапии, дольше находятся в стационаре, чаще наблюдаются летальные исходы [1].

Среди прогностических неблагоприятных факторов функционального восстановления после ОРЭМ у детей были выделены следующие: отсутствие продормальной

головной боли, наличие миоклонуса в клинической картине заболевания и обнаружение очагового поражения мозжечка по данным МРТ ГМ [12]. Стоит отметить, что развитие миоклонуса как варианта двигательного расстройства у взрослых в дебюте ОРЭМ не является характерным и описано по данным литературы у пациентки с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) [13].

В большинстве случаев ОРЭМ протекает монофазно с возвращением к исходному неврологическому уровню в течение 3 мес после появления первых симптомов [2]. У 10–36% пациентов развивается повторный демиелинизирующий эпизод после перенесенного ОРЭМ [5].

Для оценки динамики демиелинизирующего процесса и последующего развития мультифазный ОРЭМ (МРЭМ) необходимо повторное проведение нейровизуализации (МРТ) не ранее чем через 3 мес после первого клинического эпизода, поскольку результаты радиологических исследований могут колебаться в течение этого периода времени [5].

Рецидивирующие формы ОРЭМ

Любые клинические симптомы и рентгенологические признаки ОРЭМ, проявляющиеся в течение следующих 3 мес с момента начала заболевания, считаются частью первоначального события. Когда второй эпизод ОРЭМ возникает по крайней мере через 3 мес после первого эпизода, он определяется как МРЭМ. Вторым эпизодом ОРЭМ может характеризоваться новыми или предшествующими неврологическими симптомами, признаками и поражениями по данным МРТ [2, 5].

МРЭМ у взрослых – это редкое заболевание с нетипичным течением, которое вызывает трудности диагностики. Asif и соавт. описал клинический случай 59-летнего мужчины, у которого было диагностировано два эпизода ОРЭМ, произошедших с временным интервалом в 26 лет, в отсутствие какой-либо недавней вирусной инфекции, вакцинации или других классических причин [14].

Три или более клинических эпизода позволяют пересмотреть диагноз ОРЭМ и рассмотреть другое хроническое заболевание, такое как РС, – заболевание, ассоциированное с антителами к МОГ, или ЗСОНМ. Иногда эти расстройства могут сливаться, как при ОРЭМ-оптическом неврите (ОРЭМ-ОН), который является подтипом рецидивирующего ОРЭМ, связанным с повторяющимися эпизодами неврита зрительного нерва без энцефалопатии [2, 5]. Частота эпизодов одностороннего воспаления зрительных нервов может достигать 9, иногда в сочетании с дальнейшими приступами, подобными ОРЭМ. Интересно, что у детей во время рецидива ОН редко обнаруживаются новые повреждения при МРТ [5].

W. Zang и соавт. провели ретроспективное исследование с целью анализа клинических, лабораторных, нейровизуализационных показателей 56 пациентов с ОРЭМ, из которых у 1/4 больных развился МРЭМ. Было отмечено, что некоторые исходные клинические харак-

теристики могут быть использованы для различия монофазного и многофазного течения. Например, у пациентов с МРЭМ часто наблюдаются симптомы поражения зрительного нерва и вегетативной нервной системы. Кроме того, МРЭМ чаще встречается у женщин, пациентов с обнаружением ОКИ и пациентов с поражениями серого вещества коры ГМ, подкоркового белого вещества, а также с супратенториальными и инфратенториальными поражениями, выявленными по данным МРТ ГМ [9].

Выделяют и другие рецидивирующие формы ОРЭМ, такие как: ОРЭМ-РС и ОРЭМ-ЗСОНМ. ОРЭМ-РС характеризуется развитием нового клинического эпизода спустя 3 мес после перенесенного ОРЭМ с появлением очагов демиелинизации по данным МРТ, соответствующих критериям МакДональда для РС. Для ОРЭМ-ЗСОНМ характерно развитие ОН, миелита, поражения зоны *area postrema* с соблюдением диагностических критериев заболевания [5].

В связи с этим выявление сывороточных аутоантител, нацеленных на антигены ЦНС, может помочь исключить диагноз ОРЭМ и предсказать клинический исход, хотя их роль в патогенезе заболевания не ясна. Персистенция антител к МОГ была связана как с МРЭМ, так и с ОРЭМ-ОН. Однако антитела к МОГ не являются специфичными для ОРЭМ и были обнаружены у пациентов с ОН, поперечным миелитом и ЗСОНМ. Наличие сывороточных антител IgG к AQP-4 может помочь дифференцировать ОРЭМ от ЗСОНМ, поскольку они ассоциированы с ЗСОНМ, но не с ОРЭМ [2].

Прогностические факторы хронизации демиелинизирующего процесса после ОРЭМ

Понимание предикторов прогрессирования от первого демиелинизирующего события ко второму (и прежде всего диагноза РС) имеет важное клиническое значение.

L. Rapetti и соавт. провели ретроспективное исследование, включающее 91 пациента ≤16 лет с острым демиелинизирующим эпизодом (ОДЭ) с целью выявления возможных прогностических факторов хронизации демиелинизирующего процесса и развития РС. Среди 33 пациентов с ОРЭМ у 7 пациентов в последующем диагностирован РС. Было установлено, что антитела класса IgG к вирусу Эпштейна–Барр были обнаружены у 100% пациентов с ОРЭМ, у которых развился РС, и только у 34,6% пациентов с монофазным ОРЭМ. Обнаружение ОКИ в ликворе у пациентов являлось важным предиктором развития РС ($p < 0,001$), однако наличие ОКИ в ликворе не является патогномичным признаком для РС, так как они выявляются у 8–15% детей с ОДЭ, у которых не развивается РС. Среди нейровизуализационных прогностических показателей развития РС после ОДЭ отмечены [15]:

- 1) наличие хотя бы одного перивентрикулярного очага демиелинизации;
- 2) наличие хотя бы одного очага демиелинизации в мозолистом теле;

3) хотя бы один гипointенсивный очаг на T1-взвешенном изображении.

Прогностически неблагоприятными нейровизуализационными факторами у детей с ОРЭМ, по данным S. Arktout, являются: симметричные зоны поражения височных, теменных и затылочных долей по данным первой выполненной МРТ ГМ и наличие очагов демиелинизации в лобных или теменных долях на последующей МРТ ГМ [16].

У некоторых пациентов с рецидивирующими формами ОРЭМ были выявлены антитела к МОГ, для которых было характерно более частое развитие ОН и LETM [1, 2]. Как правило, обнаружение антител к МОГ в высоких титрах характерно для дебюта ОРЭМ с дальнейшим снижением их уровня до полного отсутствия после выздоровления [17]. Пациенты с антителами к МОГ, по-видимому, реагируют на стероидную терапию, демонстрируя монофазное течение заболевания и лучший исход, особенно при переходе в серонегативный статус [2]. У ряда пациентов наблюдается более двух приступов ОРЭМ в сочетании с обнаружением антител к МОГ [5]. Высокий титр (>1:1280) и персистенция антител к МОГ в крови пациентов считается одним из прогностических факторов развития РС, рецидивов ОН и неполного восстановления ОРЭМ [11, 17].

Второе демиелинизирующее событие обычно происходит в течение следующих 12 мес, но временной интервал и частота приступов значительно варьируются у разных пациентов и развитие повторного события может занять до 4 лет. У детей с ОРЭМ и последующими рецидивирующими демиелинизирующими эпизодами на фоне отсутствия антител к МОГ в сыворотке крови с

большей вероятностью со временем будет поставлен альтернативный диагноз [5].

Доказательства патогенности и персистенции антител к МОГ у пациентов как с монофазной, так и с рецидивирующей формами ОРЭМ все еще находятся в стадии разработки. Роль антител к МОГ и серологический статус других антител должны быть рассмотрены в будущих диагностических критериях ОРЭМ [5].

Заключение

Классический подход к определению ОРЭМ как монофазного острого демиелинизирующего заболевания претерпел изменения на протяжении последних нескольких лет ввиду описания все большего количества случаев рецидивирующих форм ОРЭМ, включая МРЭМ, ОРЭМ-ЗСОНМ, ОРЭМ-ОН, ОРЭМ-РС. В ходе исследования возможных прогностических маркеров ОРЭМ была показана ассоциация между персистенцией антител к МОГ и высоким риском рецидива заболевания, что может послужить важным прогностическим маркером хронизации демиелинизирующего процесса. Необходимо дальнейшее исследование клинических, лабораторных, нейровизуализационных прогностических факторов рецидивирующих форм ОРЭМ для своевременной диагностики данных заболеваний и начала патогенетической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная статья выполнена при финансовой поддержке РФН, грант №22-15-00284.

Financing. This article was funded by the Russian Science Foundation, grant №22-15-00284.

Литература / References

- Anilkumar AC, Foris LA, Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. StatPearls [Internet]. 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430934/>.
- Massa S, Fracchiolla A, Neglia C et al. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel)* 2021;8(4):280. DOI: 10.3390/children8040280
- Авдеева В.Е., Котов А.С. Клинический полиморфизм острого рассеянного энцефаломиелита: диагностика, лечение, отдаленный прогноз. Лекция с описанием клинических случаев. *Русский журнал детской неврологии*. 2023;18(1):10-21. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21
Avdeeva V.E., Kotov A.S. Clinical polymorphism of acute multiple encephalomyelitis: diagnosis, treatment, long-term prognosis. A lecture describing clinical cases. *Russian Journal of Pediatric Neurology*. 2023;18(1):10-21. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21 (in Russian).
- Бакулин И.С., Коржова Ю.Е., Козлова А.О. и др. Клинические особенности и диагностика острого рассеянного энцефаломиелита у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2019;119(2-2):36-41. DOI: 10.17116/jnevro20191192236
Bakulin I.S., Korzhova Yu.E., Kozlova A.O. et al. Clinical features and diagnosis of acute multiple encephalomyelitis in adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Special issues. 2019;119(2-2):36-41. DOI: 10.17116/jnevro20191192236 (in Russian).
- Paolilo RB, Deiva K, Neuteboom R et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives. *Children* 2020;7(11):210. DOI: 10.3390/children7110210
- Yang S, Liu Y, Wang S et al. Causal relationship between circulating inflammatory proteins and risk of different types of encephalitis: A two-sample Mendelian randomization study. *Cytokine* 2024;(184):156789. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156789
- Li K, Li M, Wen L et al. Clinical Presentation and Outcomes of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Adults Worldwide: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2022;(13):870867. DOI: 10.3389/fimmu.2022.870867
- Wang CX. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs* 2021;23(3):213-21. DOI: 10.1007/s40272-021-00441-7
- Zang WZ, Yang H, Li D et al. Clinical comparative analysis of monophasic and multiphasic acute disseminated encephalomyelitis in adults. *Arch Med Sci* 2020;19(3):687-93. DOI: 10.5114/aoms.2020.99801
- Аверченков Д.М., Волик А.В., Фоминых В.В. и др. Острый рассеянный энцефаломиелит. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):119-28. DOI: 10.17116/jnevro2021121111119
Averchenkov D.M., Volik A.V., Fominykh V.V. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):119-28. DOI: 10.17116/jnevro2021121111119 (in Russian).
- Otallah S. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adults: A focused review emphasizing new developments. *Mult Scler J* 2021;27(8):1153-60. DOI: 10.1177/1352458520929627
- Chen LW, Cheng JF, Chang TM et al. Prognostic factors for functional recovery in children with moderate to severe acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;(66):104056. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104056

13. Ghosh R, Dubey S, Mandal A et al. Complex movement disorders in SARS-CoV-2 infection induced acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2021;(358):577655. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577655
14. Asif MH, Butt A, Riaz K et al. Multiphasic Acute Disseminated Encephalomyelitis with a Temporal Gap of 26 Years: A Case Report with Novel Presentation. *Case Rep Neurol* 2024;16(1):242-48. DOI: 10.1159/000540951
15. Papetti L, Fig[†] Talamanca L, Spalice A et al. Predictors of Evolution Into Multiple Sclerosis After a First Acute Demyelinating Syndrome in Children and Adolescents. *Front Neurol* 2019;(9):1156. DOI: 10.3389/fneur.2018.01156
16. Arktout S. Prognosis Factors in Children with ADEM: Clinical, Biological, and Radiological Features. *Int J Radiol Imag Technol* 2020;6(1):063. DOI: 10.23937/2572-3235.1510063
17. Almaghribi N, Saab A. Adult onset acute disseminated encephalomyelitis: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2469-73. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.05.052

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Садеева Галина Игоревна – врач-невролог, ФГБУ ФЦМН.
E-mail: g.sadekova.neuro@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4123-2313

Омарова Мадина Алиевна – врач-невролог, ФГБУ ФЦМН.
E-mail: omarova.neurology@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6744-2191

Боико Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-невролог, рук. отд. нейроиммунологии ФГБУ ФЦМН. E-mail: anboyko1377@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2975-4151

Поступила в редакцию: 14.11.2024

Поступила после рецензирования: 26.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina I. Sadekova – Neurologist, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: g.sadekova.neuro@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4123-2313

Madina A. Omarova – Neurologist, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: omarova.neurology@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6744-2191

Alexey N. Boyko – Dr. Sci. (Med.), Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anboyko1377@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2975-4151

Received: 14.11.2024

Revised: 26.11.2024

Accepted: 28.11.2024

XXI МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ

2025

28-30 марта



КЛАСТЕР «ЛОМОНОСОВ»
ИНТЦ МГУ «Воробьёвы Горы»



В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ





ПРИГЛАШАЕМ
Эндокринологов, терапевтов,
кардиологов, нефрологов,
гематологов, хирургов
и врачей других специальностей

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ endo.moscow



Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Адрес: 127055, Москва, ул. Суцеевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный)
(499) 750-07-27, 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru Сайт: www.imfd.ru





Обзор

Мозаичная артропластика как альтернативный метод лечения артрозов

В.Б. Калиберденко✉, Э.Э. Арамян, М.С. Зинченко

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
✉vit_boris@mail.ru

Аннотация

Мозаичная артропластика является современным и эффективным методом лечения артрозов, особенно в случаях, когда традиционные методы консервативной терапии не приносят должных результатов. Этот хирургический подход заключается в замене поврежденных участков хряща на здоровые фрагменты, что способствует восстановлению функции сустава и улучшению качества жизни пациента. Метод мозаичной артропластики имеет несколько ключевых преимуществ. Во-первых, он позволяет избежать полной замены сустава и сохранить его анатомию. Во-вторых, процедура может выполняться минимально инвазивным способом, что сокращает период реабилитации. Кроме того, мозаичная артропластика может быть проведена на ранних стадиях заболевания, что делает ее доступной для более широкого круга пациентов. Однако, как и любой хирургический метод, мозаичная артропластика имеет свои противопоказания и риски. Необходима предварительная оценка состояния пациента и клиническая подготовка. Также важным моментом остается реабилитация после операции, которая включает в себя физиотерапию и восстановительные мероприятия.

Ключевые слова: мозаичная артропластика, восстановление суставов, остеоартроз.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. Мозаичная артропластика как альтернативный метод лечения артрозов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 88–92. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00555

Review

Mosaic arthroplasty as an alternative method of treating arthrosis

Vitaly B. Kaliberdenko✉, Ernest E. Aramyan, Maksim S. Zinchenko

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
✉vit_boris@mail.ru

Abstract

Mosaic arthroplasty is a modern and effective method of treating arthrosis, especially in cases where traditional methods of conservative therapy do not bring proper results. This surgical approach consists in replacing damaged areas of cartilage with healthy fragments, which helps restore joint function and improve the patient's quality of life. The mosaic arthroplasty method has several key advantages. Firstly, it allows you to avoid a complete replacement of the joint and preserve its anatomy. Secondly, the procedure can be performed in a minimally invasive way, which shortens the rehabilitation period. In addition, mosaic arthroplasty can be performed in the early stages of the disease, which makes it available to a wider range of patients. However, like any surgical method, mosaic arthroplasty has its contraindications and risks. A preliminary assessment of the patient's condition and clinical training are required. Rehabilitation after surgery, which includes physical therapy and rehabilitation measures, remains also an important point.

Keywords: mosaic arthroplasty, joint restoration, osteoarthritis.

For citation: Kaliberdenko V.B., Aramyan E. E., Zinchenko M.S. Mosaic arthroplasty as an alternative method of treating arthrosis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 88–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00555

Введение

Среди хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата остеоартрит коленного сустава в настоящее время остается одним из самых распространенных и достигает 33% от общего количества дегенеративно-дистрофических патологий других крупных суставов. Результаты исследований, проведенных под эгидой Всемирной организации здравоохранения, показывают, что остеоартритом коленного сустава чаще страдают лица женского пола в соотношении 3:1 с лицами мужского пола. По данным статистики амбулаторных медицинских учреждений Российской Федерации, каждый 4-й выданный лист временной нетрудоспособности у женщин и каждый 8-й у мужчин связан с клини-

ческими проявлениями дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. По литературным данным, распространенность первичного двустороннего остеоартрита увеличивается с возрастом; среди пациентов старше 65 лет он отмечается в 60–70% случаев. Заболевание имеет прогрессирующее течение, характеризуется постоянным болевым синдромом, развивающимся ограничением объема движений в коленном суставе, формированием деформаций нижних конечностей, что в конечном итоге приводит к выраженным функциональным нарушениям [1]. Малоподвижный образ жизни на фоне остеоартрита коленного сустава провоцирует манифестацию многих соматических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой патоло-

гии, и приводит к значительному снижению качества жизни пациентов.

Под остеоартрозом понимают группу перекрещивающихся заболеваний, которые имеют различную этиологию, но одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы. Патологический процесс поражает не только суставной хрящ, но и распространяется на весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периартикулярные мышцы [2]. В конечном счете происходит дегенерация суставного хряща с его разволокнением, образованием трещин, ulcerаций и полной его потерей, остеоэроз с резким утолщением и уплотнением кортикального слоя субхондральной кости, остеофитоз, формирование субхондральных кист. Гонартроз в настоящее время изучается с позиций системного подхода к состоянию скелетно-мышечного гомеостаза с учетом роли нервной, гормональной, иммунной и других функциональных систем организма, с развитием специфических реакций отдельных структур сустава и окружающих сустав мягких тканей как элементов единой костно-мышечной системы. Как одна из основных причин прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса коленного сустава рассматривается аутоиммунное синовиальное воспаление с нарушением внутрисуставного гомеостаза, снижением вязкопластических свойств синовиальной жидкости, фиброзными изменениями синовиальной оболочки сустава и снижением амортизационных свойств суставного гиалинового хряща [3].

Поэтому наиболее раннее выявление и коррекция дегенеративно-дистрофических патологий коленного сустава является приоритетным направлением в современной травматологии и ортопедии. Выбор наименее травматического, малоинвазивного метода с хорошей выживаемостью и улучшением качества жизни занимает важное место в данном направлении. Среди всех возможных методов коррекции такими характеристиками обладает мозаичная артропластика. Артроскопическая мозаичная хондропластика коленного сустава – это операция, во время которой производится частичный перенос хрящевой ткани из зон с небольшой нагрузкой в области, где хрящ поврежден в результате травмы или заболевания [4]. Процедура позволяет улучшить состояние сочленения и облегчить движения в нем.

Если говорить об истории данного метода, то следует упомянуть I. Kromprecher, который выполнял пересадку хряща с подлежащей костью размером менее 5 мм с выживанием последнего без повреждения за двухлетний период наблюдения. Также стоит отметить Н. Wagner, выполнивший пересадку аутогенного костно-хрящевого трансплантата для возмещения дефекта вследствие рассекающего остеохондрита. Г.И. Лаврищев вывел возможность возобновления хондрогенеза в пересаженном хряще с помощью использования условий изоморфного окружения. А.Г. McDermott продемонстрировал клиническую эффективность костно-хрящевых

пересадок «вафельного» трансплантата с 2 мм слоем костной ткани и утвердил заключение, что судьба костной порции трансплантата зависит от связанного с ней хряща. И, наконец, L. Hangody в 1993 г. представил, экспериментально обосновал, усовершенствовал и популяризировал мозаичную артропластику как способ лечения локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мышечков бедренной кости в коленном суставе с использованием цилиндрических аутогенных костно-хрящевых трансплантатов [5].

Материалы и методы

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и GoogleScholar с использованием поисковых терминов «мозаичная артропластика», «остеоартроз», «восстановление суставов».

Результаты и обсуждение

Аспекты работы с трансплантационным материалом и воспринимающим ложем

Ремоделирование с полным замещением на новообразованную ткань происходит только в пределах 2–3 см. На большей глубине этот процесс значительно ослабляется и задерживается на многие годы или же органотипичного замещения вовсе не наступает. Продолжительные сроки приживления трансплантатов включают в себе риск переломов, смещений, возникновения деформаций в суставе. Забор больших участков аутогенных трансплантатов наносит дополнительную травму всему суставу, поэтому наиболее часто используются трансплантаты размером до 5 мм с короткими сроками ремоделирования и достаточной прочностью, чтобы не повредится при проведении трансплантации [6].

Длина трансплантата не менее 15 мм обеспечивает его стабильную фиксацию в акцепторном ложе. Устойчивость фиксации увеличивается с увеличением диаметра при постоянной длине 15 мм и значительно уменьшается при повторном введении костно-хрящевых блоков. Формирование каналов длиннее трансплантатов приводит к образованию субхондральных кист. Формирование каналов под маленькие трансплантаты характеризуется более выраженным некрозом кости, вследствие более высокой контактной стрессовой нагрузки при сверлении.

Воспринимающее ложе оказывает огромное воздействие на пересаживаемый материал. Аутогенные костно-хрящевые трансплантаты не вызывают реакции отторжения, но требуют изоморфного окружения для органотипичной перестройки. Своевременная перестройка костных частей как ауто-, так и аллотрансплантатов происходит при наличии адекватного кровоснабжения воспринимающего ложа. Нормализация синовиальной среды сустава, как части воспринимающего ложа, способствует раннему восстановлению функции и купированию рисков асептического воспалительного процесса [7].

Вопросам фиксации уделяется особое внимание, ведь от ее качества зависит успех всего ремоделирования. Нестабильная фиксация приводит к несращению костных частей трансплантатов и замещению гиалинового хряща на волокнистый. В качестве донорской области предложено использовать малонагружаемые зоны, т.е. передне-внутренний край внутреннего мыщелка бедренной кости, передне-наружный край межмыщелковой ямки, наружный край блоковидной ямки [8].

Варианты расположения трансплантатов определяют степень закрытия дефекта и гистологическая структура регенерата. При пересадке добиваются соответствия радиусов кривизны для лучшей сохранности реципиентной области. В идеале трансплантаты размещаются перпендикулярно донорской области на уровне с окружающим суставным хрящом. Небольшие нарушения контура суставной поверхности до 1 мм после пластики способны самостоятельно выравниваться. Значительные импакционные нагрузки на суставную поверхность после проведения артропластики могут привести к гибели хондроцитов [9].

Течение репаративного процесса зависит не только от качественно проведенной артропластики, но и от выбора трансплантата. Так, при аутопластике через 4 нед происходит новообразование костных пластинок и балок, через 8 нед между краями гиалинового хряща в донорских зонах находилась волокнистая хрящевая и соединительная ткань, через 16 нед волокнистый хрящ замещал полностью эти соединения, а к 24-й неделе субхондральный слой был восстановлен на 80%. При аллопластике через 4 нед наблюдались деструктивные изменения хряща аллотрансплантатов, а через 8–16 нед наблюдалась полная деструкция суставных поверхностей данных трансплантатов и полное замещение их волокнистой хрящевой тканью, тогда как костные части полностью перестраивались и интегрировались в окружающую ткань [10].

Возможности внесуставного забора донорского материала

Проблема оперативного лечения повреждений гиалинового хряща при его дефектах деструктивно-дистрофического и посттравматического характера существует длительное время, при этом поиск оптимальных способов их замещения продолжается до сих пор. В 2004 г. сотрудники кафедры ортопедии и травматологии СамГМУ модернизировали классическую мозаичную артропластику. В качестве пластического материала для замещения области дефекта было предложено использовать костные губчатые ауто трансплантаты соответствующего размера, взятые внесуставно [11]. Донорским ложем для забора трансплантатов может служить крыло подвздошной кости. Использование предложенного способа позволило избежать всех известных отрицательных сторон мозаичной хондроластики по общепринятому способу, предусматривающему применение костно-хрящевых ауто трансплантатов, взятых из малонагружаемой поверхности этого же сустава [12]. Суть спо-

соба заключается в следующем. После выполнения артротомии и визуализации области поражения иссекали дно дефекта хряща по границе рубцовой ткани до видимых здоровых тканей. В подлежащей кости полую фрезой с внутренним диаметром 5 мм перпендикулярно контуру субхондральной кости дефекта формировали каналы глубиной 20 мм, при этом их располагали рядом таким образом, чтобы сохранялись стенки толщиной 2–3 мм. Из губчатой части костей скелета (например, крыла подвздошной кости) формировали донорские ауто трансплантаты диаметром 5,5 мм и длиной 20 мм. Завершающим этапом операции выполняли поочередное введение ауто трансплантатов в сформированные каналы дефекта таким образом, чтобы дистальная часть трансплантатов находилась на уровне окружающего дефект нормального суставного хряща [13].

Оценка эффективности разработанного способа хондроластики была проведена на основании изучения результатов оперативного лечения с применением классической и усовершенствованной мозаичной артроластики, разделяя всех пациентов на 2 клинические группы. Основываясь на принципах доказательной медицины, производили построение математической модели пораженной конечности [14]. Затем проводили системный многофакторный анализ динамики процессов ее функционального восстановления у пациентов исследуемых клинических групп в раннем и позднем послеоперационном периодах. Клиническую оценку проводили на основании рекомендованных OARSI (Osteoarthritis Research Society International) способов: в до- и послеоперационном периодах определялись WOMAC-индекс (Western Ontario and Mc-Master Universities Arthroindex), индекс Лекена. Наиболее важные статико-динамические параметры опорно-двигательной системы оценивали с помощью подометрии, гониометрии, функциональной электромиографии, стабиллометрии. Проведенный системный многофакторный анализ показал, что использование предложенного способа аутохондроластики обеспечило в позднем послеоперационном периоде достоверно более выраженное структурно-функциональное восстановление пораженного коленного сустава и нижней конечности по сравнению с «классическим» способом мозаичной хондроластики и может быть рекомендовано для применения в клинической практике [15].

Регенераторные возможности миопластики

В следующем исследовании все больные посредством стратифицированной (последлойной) рандомизации были распределены на три группы, в каждой из которых применяли тот или иной способ мозаичной хондроластики. Первой группе больных (29 пациентов) выполняли мозаичную костно-хрящевую аутопластику по классическому способу, предложенному L. Hangody. Для замещения дефекта в качестве пластического материала применяли остеохондральные ауто трансплантаты этого же сустава, донорская область которых располагалась на малонагружаемых отделах. Во второй

группе (31 больной) хирургическое вмешательство выполняли с применением хондропластики дефектов хряща суставной поверхности. Способ основан на классической технике мозаичной хондропластики, при этом имеет важное отличие, заключающееся в применении для замещения области дефекта костных губчатых аутотрансплантатов крыла подвздошной кости [16]. В третью клиническую группу вошли 27 пациентов, оперативное лечение которых проводили с использованием нового способа хондропластики суставных поверхностей. Основным отличием данной операции, остеохондральный дефект при которой замещается с применением общеизвестной техники мозаичной хондропластики, является дополнительное формирование несвободного мышечного лоскута из брюшка нежной мышцы с последующим проведением его через специально сформированный канал в метафизарной зоне под основаниями костно-хрящевых аутотрансплантатов в области имплантации [17].

Если хирургическая техника мозаичной костно-хрящевой аутопластики по L. Hangody, примененная у больных первой группы, хорошо известна и подробно описана в специализированной литературе, описание второго способа было представлено выше, а третий способ требует уточнения и дальнейшей детализации [18].

Оперативное вмешательство в третьей группе выполняли следующим образом. После выполнения этапа мозаичной хондропластики остеохондральными аутотрансплантатами из малонагружаемых отделов сустава дополнительный разрез кожи длиной до 2–3 см производится по внутренней поверхности коленного сустава в проекции нежной мышцы (*m. gracilis*). На следующем этапе выполняется ее выделение с формированием несвободного мышечного лоскута с последующей фиксацией на держалке. В последующем через этот же доступ под контролем рентгенографии в мышечке бедра в метафизарной зоне под основанием костно-хрящевых аутотрансплантатов в зоне дефекта формируется поперечный канал длиной до 4–5 см. Далее несвободный мышечный лоскут нежной мышцы, полученный ранее, проводится в сформированный канал и фиксируется трансоссально. Протокол послеоперационного ведения пациентов всех клинических групп был полностью идентичен. В основе лежит принцип полного ограничения опорной нагрузки на конечность в течение 6 нед [19]. Однако основным условием является раннее начало сгибательно-разгибательных движений. Пациентам со вторых суток после хирургического вмешательства назначали занятия на аппарате для роботизированной механотерапии нижней конечности (СРМ – continuous passive motion). Кроме этого, в периоперационном периоде все больные получали системную антибиотикопрофилактику в виде введения парентерально до разреза (за 30 мин) цефалоспоринов II поколения (2 г) и затем по 2 г каждые 12 ч после хирургического вмешательства. Также у всех пациентов был реализован единый протокол медикаментозной симптоматической терапии [20].

Оценка полученных результатов лечения показала улучшение изучаемых показателей во всех группах наблюдавшихся пациентов. Однако проведенный анализ выявил достоверную разницу клинико-функционального восстановления у больных второй и третьей групп по сравнению с первой. Наиболее выражено данная разница результатов лечения проявляется в позднем (12 мес) и отдаленном (36 мес) периодах после операции. При этом необходимо отметить достаточно близкие по значению результаты лечения у пациентов второй и третьей клинических групп в отдаленные сроки наблюдения. Это связано с созданием оптимальных условий для процессов регенерации при применении предложенных способов хондропластики. Следует отметить, что во второй клинической группе использование костных губчатых аутотрансплантатов, забранных внесуставно, показало их большую интеграцию с окружающими тканями и значительно выраженную морфологическую перестройку [21]. Это сильно отличает их от трансплантатов, взятых в этом же пораженном суставе, с заведомо измененными деструктивно-дистрофическими процессами в костной и хрящевой тканях, а также приводит к снижению травматизации сустава интраоперационно. В третьей клинической группе, несмотря на использование остеохондральных аутотрансплантатов из малонагружаемых отделов сустава, миопластика метафизарной области трансплантации приводит к улучшению локального кровообращения и активизирует трофические процессы, что обеспечивает полноценную остеоинтеграцию костной части трансплантатов в реципиентной зоне и создает оптимальные условия для процессов репарации хрящевой ткани [22].

Выводы

Таким образом, мозаичная артропластика занимает важное место в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и служит одним из основных методов своевременной коррекции данной патологии. Можно сделать вывод о том, что при использовании модернизированных способов данного метода репаративные процессы протекают наиболее благоприятно, ведь модернизации основаны не на постулировании приоритета простого механического заполнения области дефекта костно-хрящевыми трансплантатами, а базируются на современном понимании роли костной ткани как в патогенезе остеоартроза, так и в процессах репаративной регенерации, взаимозависимо протекающих в субхондральной, метафизарной кости и суставном хряще [23]. Поэтому усовершенствованные методы ведут к наиболее точной морфологической перестройке гиалинового хряща, а следовательно, и к скорому восстановлению механических свойств области трансплантации, что и определяет качество трансплантата в частности и качество метода в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Brunns J, Werner M, Habermann C. Osteochondritisdissecans: etiology, pathology, and imaging with a special focus on the knee joint. *Cartilage* 2018;9(4):346-62. DOI: 10.1177/1947603517715736
- Juneau C, Paine R, Chicas E et al. Current concepts in treatment of patellofemoralosteochondritisdissecans. *Int J Sports PhysTher* 2016;11(6):903-25.
- Ridley TJ, Rud CT, Macalena JA. Patellofemoral articulating osteochondral (Kissing) lesion treated with autologous chondrocyte implantation: a case report. *J Orthop Case Rep* 2017;7(3):41-4. DOI: 10.13107/jocr.2250-0685.798
- Harris BN, Bhuskute AA, Rao S et al. Primary surgery for advanced-stage laryngeal cancer: a stage and subsite-specific survival analysis. *Head&neck* 2016;38(9):1380-6.
- Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С. и др. Мозаичная хондропластика в лечении больных с деструктивно-дистрофическими и посттравматическими поражениями гиалинового хряща в коленном суставе – экспериментальные и клинические аспекты. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9-2):252-5. Kotelnikov G.P., Lartsev Yu.V., Kudashev D.S. et al. Mosaic chondroplasty in the treatment of patients with destructive dystrophic and post-traumatic lesions of hyaline cartilage in the knee joint – experimental and clinical aspects. *Fundamental Research*. 2013;(9-2):252-5 (in Russian).
- Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С. и др. Оперативное лечение хондральных дефектов коленного сустава и новый взгляд на роль и место мозаичной аутохондропластики. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(3):222-30. DOI: 10.35693/SIM553365 Kotelnikov G.P., Lartsev Yu.V., Kudashev D.S. et al. Surgical treatment of chondral knee joint defects and a new look at the role and place of mosaic autochondroplasty. *Science and Innovation in Medicine*. 2024;9(3):222-30. DOI: 10.35693/SIM553365 (in Russian).
- Kunz M, Waldman SD, Rudan JF et al. Computer-assisted mosaic arthroplasty using patient-specific instrument guides. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(5):857-61. DOI: 10.1007/s00167-011-1638-2
- Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G. Knee articular cartilage repair and restoration techniques: a review of the literature. *SportsHealth* 2016;8(2):153-60. DOI: 10.1177/1941738115611350
- Загородный Н.В., Воротников А.А., Айрапетов Г.А., Васюков В.А. Комплексный подход к хирургическому лечению хондральных и остеохондральных дефектов коленного сустава. *Opinion Leader*. 2021;44(3):28-35. Zagorodny N.V., Vorotnikov A.A., Airapetov G.A., Vasyukov V.A. An integrated approach to surgical treatment of chondral and osteochondral defects of the knee joint. *Opinion Leader*. 2021;44(3):28-35 (in Russian).
- Hoffman JK, Geraghty S, Protzman NM. Articular cartilage repair using marrow stimulation augmented with a viable chondral allograft: 9-month postoperative histological evaluation. *CaseRepOrthop* 2015;2015:617365. DOI: 10.1155/2015/617365
- Божоккин М.С., Божкова С.А., Нетьлько Г.И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(3):122-34. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134 Bozhokin M.S., Bozhkova S.A., Netylko G.I. Possibilities of modern cellular technologies for restoration of damaged articular cartilage (analytical literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2016;22(3):122-34. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134 (in Russian).
- Matsuda S, Kaku N, Tabata T, Tsumura H. Progressive Osteolysis with Hematoma Following Revision Total Hip Arthroplasty using Hydroxyapatite Mesh: A Case Report. *J Orthop Case Rep* 2018;8(4):25-8. DOI: 10.13107/jocr.2250-0685.1142
- Гаркави А.В., Блоков М.Ю. Артроскопическая хондропластика локальных хрящевых дефектов коленного сустава с использованием коллагеновой мембраны Chondro-Gide. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2015;(3):4-7. Garkavi A.V., Yablokov M.Y. Arthroscopic chondroplasty of local cartilaginous defects of the knee joint using a Chondrogide collagen membrane. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2015;(3):4-7 (in Russian).
- Filardo G, Kon E, Roffi A et al. Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy* 2013; 29(1):174-86.
- Vinokurov VA, Norkin IA. Surgical correction of joint deformities and hyaline cartilage regeneration. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery* 2015;3(4):37-43. DOI: 10.17816/PTORS3437-43
- Becher C, Ettinger M, Ezechieli M et al. Repair of retropatellar cartilage defects in the knee with microfracture and a cell-free polymer-based implant. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(7):1003-1010. DOI: 10.1007/s00402-015-2235-5
- Hurtig M, Pearce S, Warren S et al. Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet Surg* 2001;30(3):228-39. DOI: 10.1053/jvet.2001.23348
- Erggelet C, Vavken P. Microfracture for the treatment of cartilage defects in the knee joint – A golden standard? *J Clin Orthop Trauma* 2016;7(3):145-52. DOI: 10.1016/j.jcot.2016.06.015
- Huang BJ, Hu JC, Athanasiou KA. Cell-based tissue engineering strategies used in the clinical repair of articular cartilage. *Biomaterials* 2016;98:1-22. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.04.018
- Айрапетов Г.А. Сравнительный анализ результатов лечения остеохондральных повреждений коленного сустава у спортсменов (проспективное, рандомизированное исследование). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2019;9(2):79-84. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.79 Airapetov G.A. Comparative analysis of the results of treatment of osteochondral knee joint injuries in athletes (prospective, randomized trial). *Sports medicine: science and practice*. 2019;9(2):79-84. DOI: 10.17238/ISSN 2223-2524.2019.2.79 (in Russian).
- Куляба Т.А., Банцер С.А., Трачук П.А. и др. Эффективность различных хирургических методик при лечении локальных повреждений хряща коленного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):170-81. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-170-181 Kulyaba T.A., Banzer S.A., Trachuk P.A. et al. The effectiveness of various surgical techniques in the treatment of local cartilage injuries of the knee joint (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2020;26(3):170-81. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-170-181 (in Russian).
- Gille J, Behrens P, Volpi P et al. Outcome of autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133(1):87-93.
- Sebastian S, Kunz M, Stewart AJ, Bardana DD. Image-guided techniques improve accuracy of mosaic arthroplasty. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11(2):261-9. DOI: 10.1007/s11548-015-1249-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Арамян Эрнест Эдуардович – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

Зинченко Максим Сергеевич – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Поступила в редакцию: 13.11.2024

Поступила после рецензирования: 22.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Ernest E. Aramyan – student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

Maksim S. Zinchenko – student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Received: 13.11.2024

Revised: 22.11.2024

Accepted: 28.11.2024



Оригинальная статья

Анализ психоэмоциональных характеристик у студенток высших учебных заведений, страдающих дисменореей

Т.Ю. Пестрикова✉, К.А. Ермолаева, А.И. Вербицкий

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
✉tjp50@rambler.ru

Аннотация

Психологические расстройства, такие как депрессия, тревога и стресс, могут иметь двунаправленную связь с дисменореей. Другими словами, ежемесячные повторяющиеся менструальные боли могут увеличить риск возникновения депрессии, тревоги или стресса, и наоборот: в некоторых случаях наличие этих психологических расстройств усугубляет тяжесть менструальных болей.

Цель. Изучить основные компоненты репродуктивного здоровья, такие как менструальная функция и психоэмоциональная составляющая в период менструации, у студенток вузов г. Хабаровска с использованием интернет-ресурсов.

Материалы и методы. Нами было проведено методом сплошной выборки анонимное анкетирование 1050 студенток высших учебных заведений г. Хабаровска. Респондентки отвечали на 22 вопроса анкеты. Степень выраженности болевого синдрома оценивалась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. Различия между независимыми выборочными совокупностями с нормальным распределением оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни в выборках с ненормальным распределением исследуемого признака и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, показатель силы взаимосвязи между наблюдаемыми явлениями оценивался по шкале Чеддока.

Результаты. Анализ результатов исследования показал, что в исследовании преобладали девушки (43,6%) в возрасте 18–19 лет ($p < 0,001$), т.е. в основном это были студентки 1-го и 2-го курсов. Средний возраст выборочной совокупности составил $20,0 \pm 1,7$ года [min 18; max 27]. Наличие регулярного менструального цикла отмечали 78,2% респонденток. Эпизодический характер боли во время менструации отмечали 71,0% студенток ($p < 0,001$). Чаще всего опрошенные характеризовали боль, как ноющую, выкручивающую или раздражающую. При этом они отмечали, что в 46,0% случаев боль их утомляла, в 27,3% – изматывала, в 13,0% – раздражала, в 5,8% – обесиливала, в 4,4% – вызывала страх, тревогу, ужас, в $3,5 \pm 0,6\%$ ($n=33$) – приводила в ярость. Подавляющее большинство участниц опроса отмечали, что их психоэмоциональное состояние менялось на период менструации. В 93,4% случаев респондентки принимали нестероидные противовоспалительные препараты без рекомендаций врача ($p < 0,001$). В 14,3% случаев девушки были вынуждены прибегать к вызову скорой медицинской помощи.

Заключение. Недостаточная информация о менструальном здоровье является проблемой отсутствия грамотности в области репродукции, определяемой как способность принимать решения на основе получения, понимания и обработки информации о физиологических и психоэмоциональных особенностях женского организма.

Ключевые слова: дисменорея, репродукция, менструация, менструальное здоровье, психоэмоциональное состояние при менструации.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ермолаева К.А., Вербицкий А.И. Анализ психоэмоциональных характеристик у студенток высших учебных заведений, страдающих дисменореей. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 93–98. DOI: 10.47407/kg2024.6.1.00556

Original article

Analysis of psycho-emotional characteristics of female students of higher educational institutions suffering from dysmenorrhea

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Kristina A. Ermolaeva, Alexey I. Verbitsky

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
✉tjp50@rambler.ru

Abstract

Psychological disorders such as depression, anxiety and stress may have a bidirectional relationship with dysmenorrhea. In other words, monthly recurring menstrual pain may increase the risk of depression, anxiety or stress, and vice versa. In some cases, the presence of these psychological disorders aggravates the severity of menstrual pain

Objective. To study the main components of reproductive health, such as menstrual function and the psycho-emotional component during menstruation, in female students of Khabarovsk universities using an Internet resource.

Materials and methods. We conducted an anonymous survey of 1050 female students of higher education institutions (HEIs) in Khabarovsk using the continuous sampling method. The respondents answered 22 questions of the questionnaire. The severity of pain syndrome was assessed using a 10-point visual analogue scale. Differences between independent sample populations with a normal distribution were assessed using Student's t-test and Mann–Whitney U-test in samples with an abnormal distribution of the studied feature and were considered statistically significant at $p < 0.05$. Correlation analysis was performed using the Spearman rank correlation coefficient, the strength of the relationship between the observed phenomena was assessed using the Chaddock scale.

Results. The analysis of the study results showed that the study was predominantly attended by girls (43.6%) aged 18–19 years ($p < 0.001$), i.e. they were mainly first- and second-year female students. The average age of the sample was 20.0 ± 1.7 years [min 18; max 27]. Regular menstrual

cycle was reported by 78.2% of respondents. Episodic pain during menstruation was reported by 71.0% of female students ($p < 0.001$). Most often, respondents characterized the pain as aching, twisting or tearing. At the same time, they noted that in 46.0% of cases the pain tired them; in 27.3% it was exhausting; in 13.0% it irritated; in 5.8% it weakened; in 4.4% it caused fear, anxiety, horror; in 3.5±0.6% ($n=33$) – enraged. The overwhelming majority of survey participants noted that their psycho-emotional state changed during menstruation. In 93.4% of cases, respondents took non-steroidal anti-inflammatory drugs without a doctor's recommendation ($p < 0.001$). In 14.3% of cases, girls were forced to resort to calling an ambulance.

Conclusion. Insufficient information about menstrual health is a problem of reproductive literacy, defined as the ability to make decisions based on receiving, understanding and processing information about the physiological and psycho-emotional characteristics of the female body.

Key words: dysmenorrhea, reproduction, menstruation, menstrual health, psycho-emotional state during menstruation.

For citation: Pestrikova T.Yu., Ermolaeva K.A., Verbitsky A.I. Analysis of psycho-emotional characteristics of female students of higher educational institutions suffering from dysmenorrhea. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 93–98 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00556

Болезненные менструации принято называть дисменореей. Это заболевание является сравнительно частым нарушением менструальной функции. Дисменорея – циклически повторяющийся болевой синдром, сопровождающийся нейровегетативными, обменно-эндокринными, психическими и эмоциональными отклонениями в период менструации. Несмотря на то что накоплено много данных о патогенезе дисменореи, диагностика данного заболевания чрезвычайно проста и известны эффективные методы терапии, частота встречаемости остается высокой, а процент пациенток, получающих терапию, – крайне низким [1].

Распространенность дисменореи варьирует от 45% до 95% среди женщин репродуктивного возраста [2–4] и не зависит от принадлежности к национальности [5].

Психологические расстройства, такие как депрессия, тревога и стресс, могут иметь двунаправленную связь с дисменореей. Другими словами, ежемесячные повторяющиеся менструальные боли могут увеличить риск возникновения депрессии, тревоги или стресса, и наоборот: в некоторых случаях наличие этих психологических расстройств усугубляет тяжесть менструальных болей [6, 7].

Психологический дистресс и повышенная чувствительность к боли могут вызывать идиопатические болевые расстройства [8].

Цель исследования – изучить основные компоненты репродуктивного здоровья, такие как менструальная функция и психоэмоциональная составляющая

в период менструации, у студенток вузов г. Хабаровска с использованием интернет-ресурсов.

Материалы и методы

Нами было проведено методом сплошной выборки анонимное анкетирование 1050 студенток высших учебных заведений г. Хабаровска. Респондентки отвечали на 22 вопроса анкеты. Степень выраженности болевого синдрома оценивалась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а степень тяжести дисменореи – по международной классификации [9].

Критериями включения участников опроса в группу исследования были: возраст с 18 лет и наличие болезненных менструаций. По результатам отбора в выборку вошли 916 студенток, дальнейшие расчеты произведены на эту группу.

Различия между независимыми выборочными совокупностями с нормальным распределением оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна–Уитни в выборках с ненормальным распределением исследуемого признака и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

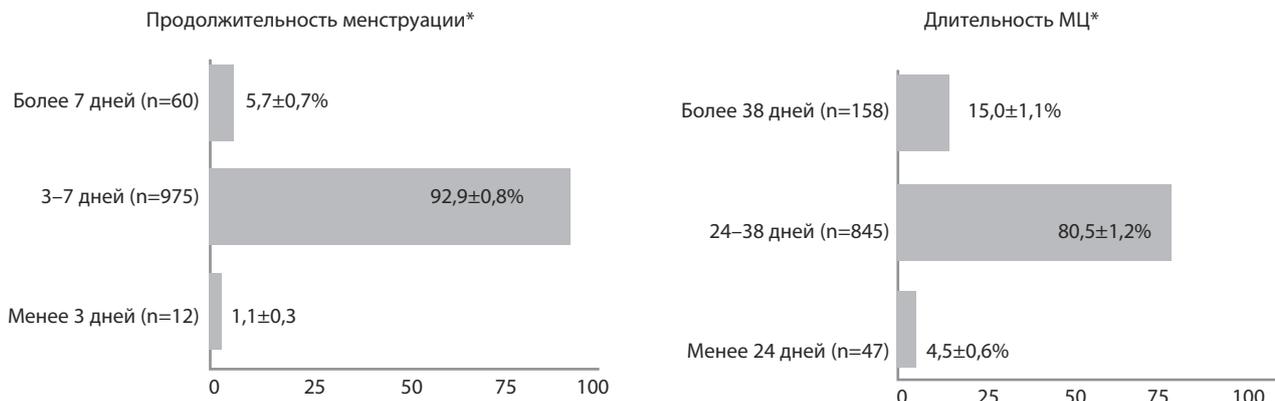
Корреляционный анализ выполнен с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, показатель силы взаимосвязи между наблюдаемыми явлениями оценивался по шкале Чеддока.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования показал, что при распределении выборочной совокупности ($n=916$) по

Рис. 1. Параметры МЦ у опрошенных студенток.

Fig. 1. Menstrual cycle parameters in the surveyed students.

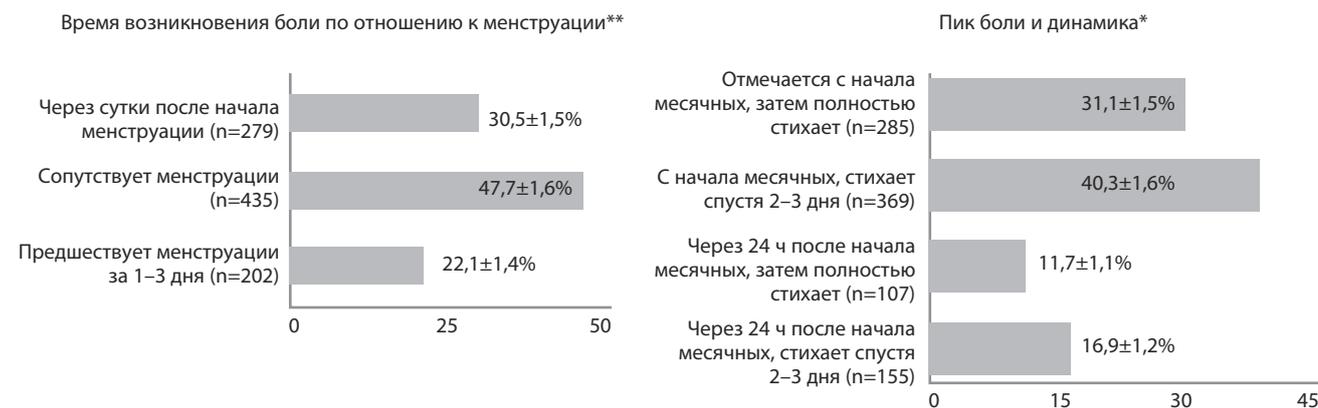


Регулярный МЦ отмечали 78,2±1,3% респондентов ($n=821$)

*Spearman $r = -0,35$ ($p < 0,001$)

Рис. 2. Характеристика болевого синдрома при менструации у опрошенных студенток.

Fig. 2. Characteristics of menstrual pain in the surveyed students.



Эпизодический характер боли отмечали 71,0 ± 1,5% респондентов* (n=650)**

*Spearman $r=0,48$ ($p<0,001$)**Spearman $r=0,49$ ($p<0,001$)**Рис. 3. Психоэмоциональная характеристика болевого синдрома при менструации у опрошенных студенток.**

Fig. 3. Psycho-emotional characteristics of menstrual pain in the surveyed students.

*Spearman $r=0,38$ ($p<0,001$)

возрастным категориям были получены данные, свидетельствующие о том, что в исследовании преобладали девушки (43,6 ± 1,2%) в возрасте 18–19 лет ($p<0,001$), т.е. в основном это были студентки 1-го и 2-го курсов. Средний возраст выборочной совокупности составил 20,0 ± 1,7 года [min 18; max 27].

Наличие регулярного менструального цикла (МЦ) отмечали 78,2 ± 1,3% респонденток (рис. 1).

Эпизодический характер боли во время менструации отмечали 71,0 ± 1,5% студенток (n=650); $p<0,001$. По результатам анализа основных параметров болевого синдрома было установлено, что чаще всего боль появляется с начала менструации, сопутствует всему периоду менструации и является эпизодической. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между временем возникновения боли и ее эпизодичностью, а также между характером и динамикой боли (рис. 2).

Как правило, респондентки эмоционально описывали болевой синдром при менструации. Чаще всего опрошенные характеризовали боль, как ноющую, выкручивающую или раздирающую. При этом они отмечали, что в 46,0 ± 1,7% (n=421) случаев боль их утомляла, в 27,3 ± 1,5% (n=250) – изматывала, в 13,0 ± 1,1% (n=119) – раздражала, в 5,8 ± 0,8% (n=53) – обессиливала, в 4,4 ± 0,7% (n=40) – вызывала страх, тревогу, ужас, в 3,5 ± 0,6% (n=33) – приводила в ярость. Подавляющее большинство участниц опроса отмечали, что их психоэмоциональное состояние менялось на период менструации (рис. 3).

По результатам оценки болевого синдрома по ВАШ было выявлено, что большинство девушек отмечают его умеренную выраженность, однако более трети (n=344, 37,6 ± 1,6%) оценили менструальную боль как сильную и нестерпимую (рис. 4).

Рис. 4. Результаты оценки болевого синдрома по ВАШ.
Fig. 4. Results of pain estimation using VAS.



Рис. 5. Поведенческая реакция на болевой синдром во время менструации у опрошенных студенток.
Fig. 5. Behavioral response to menstrual pain in the surveyed students.



Поведение респонденток при возникновении менструальной боли было разнообразным, так в 51,4±1,7% (n=471) случаев они старались вести обычный образ жизни; в 25,8±1,4% (n=236) – ограничивали физические нагрузки; в 19,2±1,3% (n=176) – оставались дома, пропускали учебу; в 3,6±0,6% (n=33) – отмечали агрессивное поведение по отношению к окружающим (рис. 5).

Как следует из данных рис. 6, доля респонденток, принимающих препараты для снятия боли, достигала 78,9±1,3% (n=723) и была статистически значимой (p<0,001). Основная масса препаратов относилась к категории нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); p<0,001.

При этом в 93,4±0,8% (n=897) случаев респондентки принимали препараты без рекомендаций врача (p<0,001). В 14,3±1,2% (n=131) случаев девушки были вынуждены прибегать к вызову скорой медицинской помощи (СМП). Только меньшая доля опрошенных (30,2±1,5%, n=277), вообще, когда-либо обращалась к гинекологу (p<0,001), (рис. 7), и у 21,0±1,3% (n=192) из них была органическая патология органов репродук-

Рис. 6. Частота использования медикаментозной терапии при менструации для снятия боли.
Fig. 6. Frequency of using drug therapy for pain relief during menstruation.

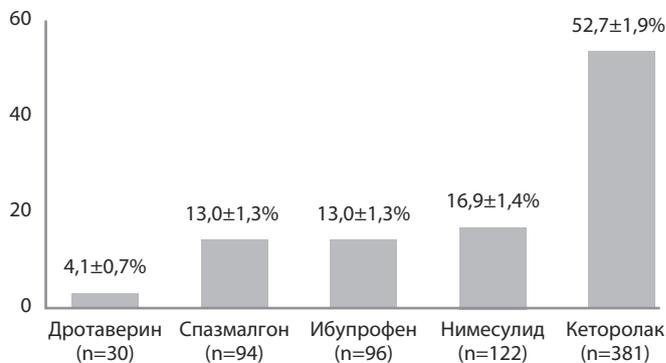
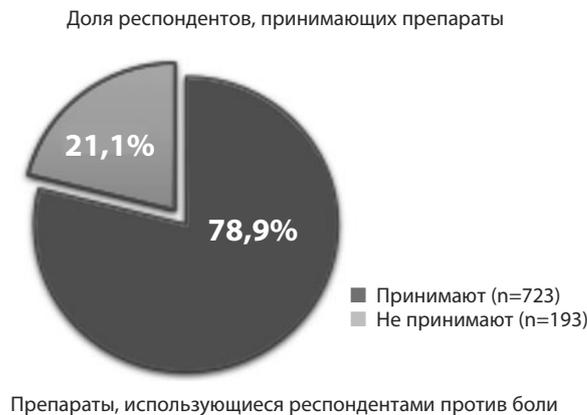
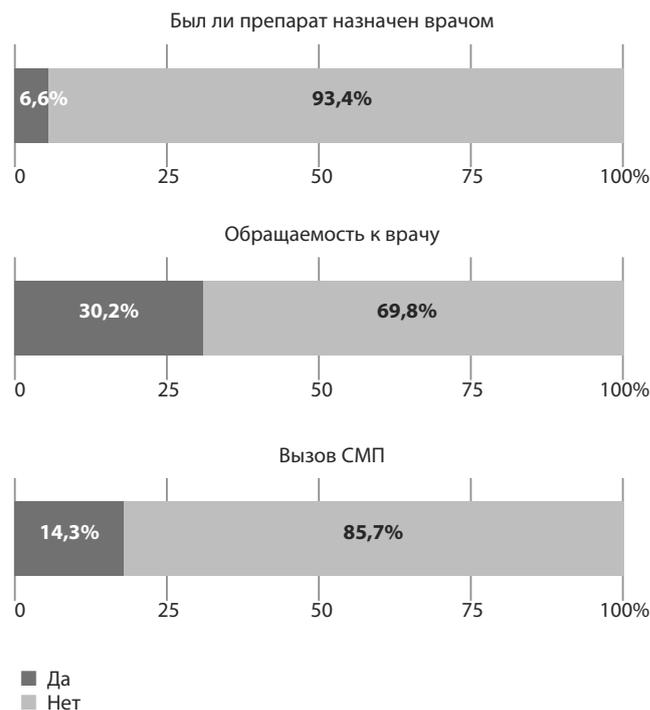


Рис. 7. Частота обращаемости студенток за медицинской помощью при менструальных болях.
Fig. 7. Frequency of seeking medical help due to menstrual pain in students.



тивной системы женщины (воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз, синдром поликистозных яичников).

Учитывая интенсивность болевого синдрома, а также степень выраженности другой симптоматики, у 19,2±1,3% (n=176) респонденток клиническая картина дисменореи соответствовала средней степени тяжести, а у 9,0±0,9% (n=84) – тяжелой степени.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что регулярный МЦ как маркер репродуктивной функции был отмечен у 78,2±1,3% (n=716) респонденток ($p<0,001$), а дисменореи – и как маркер нарушения психоэмоционального состояния в период менструации, и как маркер гинекологической патологии в 71,0±1,5% (n=650) случаев ($p<0,001$).

Обсуждение

Проблема сохранения репродуктивного потенциала молодежи остается одной из важнейших проблем в современной России. Национальная стратегия действий и Концепция демографической политики была утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. №4356-р. В данном документе подчеркивается роль развития программ профилактики и раннего выявления заболеваний, профилактики нарушений репродуктивного здоровья и развития системы охраны репродуктивного здоровья, повышение качества жизни женщин [10].

При проведении настоящего исследования мы стремились сформировать у студенток установки на ответственное отношение к здоровью, что будет способствовать повышению качества жизни девушек и сохранению их репродуктивного потенциала. Кроме этого, в задачи исследования входило акцентировать внимание и настороженность врачей, оказывающих амбулаторную гинекологическую помощь на особенности психоэмоционального состояния у студенток, страдающих дисменореей, а также оценить обращаемость девушек с наиболее распространенным гинекологическим синдромом – дисменореей – за квалифицированной гинекологической помощью.

Согласно заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения (2011 г.), молодежь является основой демографического потенциала популяции и является крупнейшей когортой, которая оказывает исключительное влияние на будущее социальной сферы, экономики и здравоохранения [11].

Полученные в нашем исследовании результаты, а также данные предыдущих исследований [12] подчеркивают значимость социальной адаптации для студенток вузов, особенно на младших курсах.

По нашему мнению, полученные данные вносят важный вклад в представление о поведении девушек, поскольку в нем делается упор на эмпирические аспекты самостоятельного лечения дисменореи.

Недостаточная информация о менструальном здоровье является проблемой для грамотности в области репродукции, определяемой как способность принимать решения на основе получения, понимания и обработки информации о физиологических и психоэмоциональных особенностях женского организма. Эти пробелы в грамотности, как правило, связаны с дезинформацией по ряду аспектов обезболивания (НПВП) для нормализации сильной боли и низким уровнем обращений за помощью среди лиц с дисменореей [13].

Тенденцией настоящего времени считается повышение частоты дисменореи тяжелой степени и ее декомпенсированной формы, а также увеличение контингента молодых пациенток [14].

Психофизиологические нарушения при дисменорее имеют высокую распространенность, что оказывает негативное влияние на социальную адаптацию, течение и прогноз болезни. В исследовании В.Н. Прилепской и соавт. (2017 г.) установлено, что клинические признаки психических расстройств при данной нозологии в раннем репродуктивном возрасте отличаются выраженным полиморфизмом, проявляющимся множеством психопатологических синдромов, которые, в свою очередь, интегрируются в невротические реакции, состояния. Возрастная динамика психофизиологических нарушений при дисменорее заключается в постепенной трансформации невротических реакций в невротические состояния с тенденцией к последующему переходу в невротические развития [15].

Известно, что здоровье человека находится во взаимосвязи с психофизиологическими процессами, а репродуктивная система имеет более тесные и специфические взаимоотношения с психоэмоциональным состоянием [16].

Учитывая данные о том, что дисменорея может быть общим фактором риска не только гинекологической патологии (эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей и т.д.), но и ряда психоэмоциональных срывов, в будущем приоритетным направлением должна стать разработка школьных или университетских программ по пониманию дисменореи и лечению менструальных болей у девушек, чтобы способствовать сохранению репродуктивного здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов: Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; К.А. Ермолаева, А.И. Вербицкий – сбор материала, обработка материала.

Authors' contribution: T.Yu. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; K.A. Ermolaeva, A.I. Verbitsky – collection of material, processing of material.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Литература / References

- Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):46-52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
Olina A.A., Metelyova T.A. Dysmenorrhea. How to improve the quality of life? *RMZh. Mother and Child*. 2021;4 (1):46-52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52 (in Russian).
- Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary dysmenorrhea: Diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol* 2020;136(5):1047-58. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096
- Armour M, Parry K, Manohar N et al. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: A systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28(8):1161-71. DOI: 10.1089/jwh.2018.7615
- De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: Prevalence, impact and recent knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13(2):512-20.
- Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F et al. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res* 2017;6:1645. DOI: 10.12688/f1000research.11682.1. PMID: 28944048; PMCID: PMC5585876.
- Ambresin A-E, Belanger RE, Chamay C et al. Body dissatisfaction on top of depressive mood among adolescents with severe dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25(1):19-22.
- Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M et al. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG* 2006;113(4):453-63.
- Contributions of psychology to the understanding and treatment of people with chronic pain: why it matters to ALL psychologists. *Am Psychol* 2014;69(2):105.
- Burnett M, Lemyre M. No. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:585-95.
- Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. № 4356-р. URL: [Rasporyazhenie-Pravitelstva-RF-ot-29.12.2022-N-4356_r-Ob-utverzhdanii-Natsionalnoy-strategii-deystviy-v-interesakh-zhenshchin-na-2023.docx](https://www.gov.ru/gov-content/uploads/content/inline/inline/document/doc_id/4356_r-Ob-utverzhdanii-Natsionalnoy-strategii-deystviy-v-interesakh-zhenshchin-na-2023.docx)
- National Strategy of Action for Women for 2023-2030 Decree of the Government of the Russian Federation No. 4356-r dated December 29, 2022. URL: [Rasporyazhenie-Pravitelstva-RF-ot-29.12.2022-N-4356_r-Ob-utverzhdanii-Natsionalnoy-strategii-deystviy-v-interesakh-zhenshchin-na-2023.docx](https://www.gov.ru/gov-content/uploads/content/inline/inline/document/doc_id/4356_r-Ob-utverzhdanii-Natsionalnoy-strategii-deystviy-v-interesakh-zhenshchin-na-2023.docx) (in Russian).
- WHA64.28. Шестьдесят четвертая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Пункт 13.16 повестки дня 24 мая 2011 г. Молодежь и риски для здоровья. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5360/A64_R28ru.pdf?sequence=1
- WHA64.28. Sixty-fourth World Health Assembly. Agenda item 13.16, 24 May 2011. Young people and health risks URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5360/A64_R28ru.pdf?sequence=1 (in Russian).
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасова Т.И. Предменструальный синдром как проявление десинхронизации в студенческой среде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(2):43–9.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasova T.I. Premenstrual syndrome as a manifestation of desynchronization in the student environment. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2023;22(2):43-9 (in Russian).
- Ní Chéileachair F, McGuire BE, Durand H. Coping with dysmenorrhea: a qualitative analysis of period pain management among students who menstruate. *BMC Women's Health* 2022;407. DOI: 10.1186/s12905-022-01988-4
- Pakpour AH, Kazemi F, Alimoradi Z et al. Depression, anxiety, stress, and dysmenorrhea: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2020;9:65. DOI: 10.1186/s13643-020-01319-4
- Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг хлормадинаона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола. *Гинекология*. 2017;19(3):84-9. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.84-89
Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Dysmenorrhea: efficacy and acceptability of treatment with a preparation containing 2 mg of chlormadinone acetate and 0.03 mg of ethinyl estradiol. *Gynecology*. 2017;19(3):84-9. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.84-89 (in Russian).
- Кацнельсон Ю.В., Нотова С.В., Болдырева Т.А. Особенности системы отношений у девушек с дисменореей. *Фундаментальные исследования*. 2013;(2-1):72-8; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31057> (дата обращения: 31.08.2024).
Katsnelson Yu.V., Notova S.V., Boldyreva T.A. Peculiarities of the relationship system in girls with dysmenorrhea. *Fundamental Research*. 2013;(2-1):72-8; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31057> (date of access: 31.08.2024) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tyr50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Кристина Артемовна Ермолаева – студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ermolala_la@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5767-3011

Алексей Игоревич Вербицкий – студент 6-го курса, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: verbickiy@bk.ru; ORCID: 0009-0004-2099-5006

Поступила в редакцию: 05.12.2024

Поступила после рецензирования: 19.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: tyr50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Kristina A. Ermolaeva – Student, Far Eastern State Medical University. E-mail: ermolala_la@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5767-3011

Alexey I. Verbitsky – Student, Far Eastern State Medical University. E-mail: verbickiy@bk.ru; ORCID: 0009-0004-2099-5006

Received: 05.12.2024

Revised: 19.12.2024

Accepted: 19.12.2024



Ожирение и метаболические дисфункции в патогенезе пролапса тазовых органов

М.Р. Оразов¹✉, В.Е. Радзинский¹, Ф.Ф. Миннуллина^{2,3}

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

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Казань, Россия

✉ omekan@mail.ru

Аннотация

Пролапс тазовых органов (ПТО) оказывает значительное негативное влияние на качество жизни женщин. В связи с постарением населения частота ПТО будет расти (по прогнозам, к 2050 г. на 46%). Распространенность ожирения во всем мире драматически растет и согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2035 г. с избыточной массой тела и ожирением будут жить более 50% населения планеты Земля (более 4 млрд человек). Ожирение и дислипидемия (повышение уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности; снижение липопротеидов высокой плотности) могут служить триггером в развитии и прогрессировании ПТО. Однако этот аспект патогенеза ПТО изучен крайне недостаточно.

Цель работы. Расширить представление о патогенезе ПТО у пациенток с ожирением и метаболическими нарушениями.

Материал и методы. Выполнен анализ результатов исследований, опубликованных в электронных библиотеках CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, ELibrary, по ключевым словам: pelvic organ prolapse / пролапс тазовых органов, recurrence/рецидив, pathogenesis/патогенез, metabolic syndrome / метаболический синдром, abdominal obesity / абдоминальное ожирение, hypertriglyceridemia/гипертриглицеридемия, hypercholesterolemia/гиперхолестеринемия с 2010 по 2024 г.

Результаты исследования. В сочетании с механической нагрузкой, вызванной абдоминальным ожирением, хроническое системное воспаление на фоне метаболического синдрома, повышение уровней провоспалительных цитокинов и активация матриксных металлопротеиназ, оксидативный стресс могут приводить к ослаблению опорных структур органов малого таза, а микрососудистая дисфункция локально нарушает гемодинамику, что поддерживает процессы ремоделирования соединительной ткани тазового дна.

Выводы. Для более полного понимания патогенетических механизмов развития первичного ПТО и его рецидивов, для разработки лечебных подходов, способствующих снижению риска прогрессирования, необходимы качественные исследования с включением больших выборок. Тактика ведения пациенток с ПТО на фоне метаболического синдрома требует мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, рецидив, патогенез, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, дислипидемия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Миннуллина Ф.Ф. Ожирение и метаболические дисфункции в патогенезе пролапса тазовых органов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 99–104. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00557

Obesity and metabolic dysfunction in pathogenesis of pelvic organ prolapse

Mekan R. Orazov¹✉, Viktor E. Radzinsky¹, Farida F. Minnullina²

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

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³ Sadykov City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

✉ omekan@mail.ru

Abstract

Pelvic organ prolapse (POP) has a considerable negative effect on the women's quality of life. The rate of POP will grow due to population ageing (according to forecasts, by 46% by the year 2050). The global prevalence of obesity is increasing dramatically: according to the WHO forecasts, more than 50% of the Earth's population (more than 4 billion people) will be overweight or obese by the year 2035. Obesity and dyslipidemia (elevated levels of triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol; decreased levels of high-density lipoproteins) can trigger the development and progression of POP. However, this aspect of the POP pathogenesis is poorly understood.

Aim: to expand the knowledge about the POP pathogenesis in patients with obesity and metabolic disorders.

Methods. Analysis of the results of the studies published in the CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, ELibrary digital libraries in 2010–2024 for the keywords “pelvic organ prolapse/пролапс тазовых органов”, “recurrence/рецидив”, “pathogenesis/патогенез”, “metabolic syndrome/метаболический синдром”, “abdominal obesity/абдоминальное ожирение”, “hypertriglyceridemia/гипертриглицеридемия”, “hypercholesterolemia/гиперхолестеринемия” was performed.

Results. Coupled with the mechanical load caused by abdominal obesity, chronic systemic inflammation associated with metabolic syndrome, elevated levels of pro-inflammatory cytokines and activation of matrix metalloproteinases, as well as oxidative stress can result in weakening of the pelvic organ supportive structures, and microvascular dysfunction disturbs local hemodynamics, thereby contributing to the pelvic floor connective tissue remodeling processes.

Conclusion. Qualitative studies involving large samples are necessary for better understanding of the pathogenetic mechanisms underlying the development of primary POP and POP recurrence, as well as for the development of the treatment approaches contributing to reducing the risk of progression. The management tactics for patients with POP associated with metabolic syndrome requires a multidisciplinary approach.

Keywords: pelvic organ prolapse, recurrence, pathogenesis, metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidemia.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Minnullina F.F. Obesity and metabolic dysfunction in pathogenesis of pelvic organ prolapse. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 99–104 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00557

Актуальность проблемы

Пролапс тазовых органов (ПТО) определяется как выпадение или смещение вниз матки, влагалища и прилегающих органов (мочевого пузыря, уретры и/или прямой кишки) и является одним из наиболее распространенных клинических состояний у женщин старшей возрастной группы. Результаты исследований демонстрируют широчайший разброс заболеваемости ПТО (от 3% до 50%), что указывает на значительную вариативность используемых диагностических критериев и подходов к дизайну научных работ [1].

По данным ряда исследований, вероятность хирургического вмешательства в течение жизни для женщин составляет 11–12,6% [2]. Поскольку население развитых стран неуклонно стареет, прогнозируется увеличение заболеваемости ПТО в 1,5 раза до 2050 г. [3, 4]. Соответственно вырастет и число операций по поводу ПТО. Показатель успешности хирургической коррекции ПТО составляет 50–80%, однако основная проблема оперативного лечения ПТО – высокий (до 30%) показатель рецидивов заболевания, при этом каждой 5-й пациентке требуется повторная операция [5, 6]. Это обстоятельство объясняет критическую важность уменьшения вероятности рецидива и подчеркивает необходимость совершенствования лечебных стратегий, что позволит уменьшить социально-экономическое бремя ПТО на системы общественного здравоохранения и улучшить качество жизни женщин старшей возрастной группы.

Ключом к разработке эффективных стратегий лечения является понимание патогенеза ПТО. Помимо механической целостности, риск рецидива ПТО после оперативного вмешательства определяют функциональная прочность и репаративные свойства тканей тазового дна.

К факторам риска ПТО относят вагинальные роды, старение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), травма мышцы леваторного комплекса, дисплазия соединительной ткани, ожирение и др. [7, 8]. В России каждый 2-й житель имеет избыточную массу тела, а практически каждый 3-й (29,7%) – ожирение. В XXI в. распространенность ожирения приняла черты глобальной неинфекционной пандемии, но особенно настораживает тот факт, что каждые 10 лет количество больных ожирением увеличивается на 10% [9].

Влияние ожирения и метаболических нарушений на риск первичного ПТО и рецидивирования изучено недостаточно. Авторы большинства исследований, обнаруживших положительную связь между ожирением и ПТО, были сосредоточены на теории о повышении абдоминального давления как основном патогенетическом механизме первичного и рецидивирующего ПТО. Согласно этой теории, хроническое повышение внутрибрюшного давления, связанное с ожирением, увеличивает нагрузку на тазовое дно и может вызывать структурные повреждения и/или неврологическую дисфункцию, которые способствуют развитию ПТО [10, 11]. При этом метаболические и сосудистые осложнения, свя-

занные с ожирением, относительно мало обсуждались в контексте патофизиологии ПТО [12, 13].

Материал и методы

Выполнен поиск научных данных о роли метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов (абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности) в развитии первичного и рецидивирующего ПТО, опубликованных в 2010–2024 гг. в электронных библиотеках PubMed, CochraneLibrary, ELibrary, Science Direct, по ключевым словам pelvic organ prolapse / пролапс тазовых органов, recurrence/рецидив, pathogenesis/патогенез, metabolic syndrome / метаболический синдром, abdominal obesity / абдоминальное ожирение, hypertriglyceridemia/гипертриглицеридемия, hypercholesterolemia/гиперхолестеринемия.

Сведения о корреляции между нарушениями липидного обмена и риском ПТО крайне ограничены, однако хорошо изучена связь метаболических нарушений с рядом системных нарушений [14]. МС может усиливать тяжесть ПТО через различные, не исключающие друг друга, механизмы. Доказано, что у пациенток с метаболическими нарушениями часто наблюдаются микрососудистые патологии, вызванные эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом. Кроме того, МС увеличивает риск развития окислительного стресса и провоспалительных состояний [12–14]. Эти нарушения могут запускать процессы ремоделирования соединительной ткани тазового дна с нарушением синтеза и/или деградации коллагеновых и эластиновых волокон [11].

При ожирении изменяется секреторная активность адипоцитов: возрастает секреция провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и т.д., активных форм кислорода – супероксидных радикалов и H_2O_2 , а также свободных жирных кислот [9]. Эти активные вещества инициируют хроническое системное воспаление, окислительный стресс, дисфункцию эндотелия. Хорошо изученными исходами метаболических нарушений являются сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротические изменения сосудов и сердечно-сосудистые заболевания (в первую очередь артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [9]. Однако есть сведения, что системное воспаление, окислительный стресс негативно сказываются на состоянии поддерживающих структур тазового дна [11].

Ожирение, кроме того, механически нагружает тазовое дно, вызывая растяжение и повреждение мышц и связок тазового дна, усиливая их дегенерацию.

Провоспалительные цитокины, высвобождаемые при метаболических нарушениях, могут повлиять на мягкие ткани тазового дна напрямую. ИЛ-6 и ФНО- α стимулируют экспрессию матриксных металлопротеиназ, которые разрушают внеклеточный матрикс, ослабляя его структуру [9, 11, 12, 14].

Под влиянием хронического воспаления происходит патологическое ремоделирование коллагена и эластина. Увеличение активации матриксных металлопротеиназ,

вызванное провоспалительными цитокинами, приводит к усиленной деградации коллагена и эластина, что ослабляет опорные структуры органов малого таза.

Системное воспаление и дислипидемии нарушают также локальную гемодинамику в мягких тканях тазового дна. Эндотелиальная дисфункция, часто связанная с гиперхолестеринемией, повышенное тромбообразование приводят к ухудшению оксигенации тканей, что снижает их регенеративные способности и способствует дальнейшему структурному повреждению.

Таким образом, МС и отдельные его компоненты, вероятно, являются фактором риска как первичного ПТО, так и его рецидивирующего течения. Клинические данные указывают на более высокую частоту ПТО и недержания мочи у пациентов с МС.

По данным Н.Р. Dietz, ожирение повышает риск развития генитального пролапса [10, 15]. В работе А. Giri и соавт. у женщин с избыточной массой тела и ожирением вероятность развития ПТО возрастала в 1,36 и 1,47 раза соответственно [16]. При увеличении ИМТ на пять единиц увеличивалась вероятность недержания мочи при напряжении у женщин на 20–70%. При этом корреляция ИМТ с тяжестью ПТО по системе количественной оценки ПТО (POP-Q) не определена [17]. Так, в исследовании В.В. Washington и соавт. не было обнаружено значительных различий в частоте ПТО II стадии и больше у пациенток с ожирением и без [18].

В одном из исследований, проведенном У.Н. Kim и соавт., была рассмотрена корреляция между МС и тяжестью симптомов ПТО, оцененных по опроснику PFDI-20 и подшкалам CRADI-8, UDI-6 и POPDI-6 [19]. Среди критериев МС значимыми факторами риска симптомов ПТО были только абдоминальное ожирение и повышенный уровень триглицеридов (ТГ).

Целью исследования А. Rogowski и соавт. было оценить факторы риска МС у пациенток с различной степенью тяжести ПТО. Основываясь на выводах У.Н. Kim и соавт., авторы предположили, что у пациенток с более тяжелым ПТО вероятность наличия МС выше, и что некоторые компоненты МС могут быть значимыми предикторами более выраженной степени ПТО [11, 19]. Распространенность МС в группе с III–IV стадиями ПТО оказалась в 2 раза выше, чем в группе с I–II стадиями [11]. Общая распространенность МС в исследуемой группе составила 42%. Связь между МС, уровнем ТГ и стадией ПТО оставалась значимой даже в подгруппе женщин постменопаузального возраста. Примечательно, что при изучении отдельных компонентов МС только гипертриглицеридемия имела значимую связь со стадией ПТО. В данном исследовании ни ИМТ, ни окружность талии изолированно не коррелировали со стадией ПТО, что согласуется с результатами более ранних исследований [17, 18]. Это указывает также на то, что повышенный ИМТ и ожирение могут быть факторами риска для развития ПТО, но не обязательно влияют на его тяжесть.

Результаты исследования, проведенного в Польше, показывают, что ТГ играют особую роль в патологии

ПТО [11]. По данным А. Rogowski и соавт., распространенность повышенных уровней ТГ у пациенток с ПТО II стадии и ниже составила 23,2%, а с III стадией и выше – 50,9%, что значительно выше, чем в репрезентативной выборке польских женщин (12,5%) [20].

Гипертриглицеридемия является распространенной формой дислипидемии, часто имеет генетическую природу [21]. Если ТГ действительно играют роль в развитии ПТО, можно предположить более выраженные симптомы у женщин с первичной гипертриглицеридемией. Эти гипотезы требуют дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Исследование У.Н. Kim и соавт. [19] показало положительную корреляцию между МС и расстройствами мочеиспускания, оцененными с использованием шкалы UDI-6 у азиатских женщин. Вероятная распространенность недержания мочи у пациенток с III–IV стадиями ПТО может быть выше, чем следует из самооценки, поскольку известно, что ПТО может маскировать проявления недержания мочи. Более поздние стадии ПТО часто ассоциируются со скрытым недержанием мочи. Для оценки связи между МС и недержанием мочи у пациентов как с ПТО, так и без него необходимы более масштабные исследования.

Исследование У.Н. Kim и соавт. имеет некоторые ограничения: небольшой размер выборки из одного урогинекологического центра в городской местности и поперечный дизайн, который не позволяет установить причинно-следственные связи или дать отдаленный прогноз о влиянии МС на прогрессирование ПТО. Также необходимо помнить, что МС и повышенные ТГ могут не являться независимыми предикторами ПТО. Необходимы дальнейшие исследования с участием больших выборок для воспроизведения результатов и оценки того, являются ли МС и повышенные ТГ независимыми факторами риска для тяжести ПТО.

G. Gava и соавт. оценили распространенность компонентов МС у женщин с ПТО и без (n=122 и n=77 соответственно), а также связь со степенью тяжести ПТО [22]. Из компонентов МС в аспекте влияния на ПТО изучались повышенные уровни ТГ, окружность талии, артериальное давление, уровень глюкозы натощак, сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Показатели ТГ, глюкозы натощак и НОМА-IR были значительно выше, а ХС ЛПВП ниже у женщин с ПТО по сравнению со здоровыми. Повышение ТГ и снижение ХС ЛПВП значительно прямо коррелирует с риском более тяжелой стадии ПТО (III–IV стадии): отношение шансов (ОШ) 4,6 и ОШ 2,0 соответственно [22].

L. Wang и соавт. оценили связь между функцией мышц тазового дна и резистентностью к инсулину у женщин, не страдающих диабетом, с помощью 3D-УЗИ (n=334) [23]. Согласно выводам авторов, резистентность к инсулину может негативно влиять на функцию мышц тазового дна. Анализ показал значительные различия площади леваторного отверстия у женщин с инсулинорезистентностью и контрольной группой в со-

стоянии покоя ($14,8 \pm 5,8$ см² и $11,6 \pm 2,7$ см², $p < 0,05$) и при пробе Вальсальвы ($18,2 \pm 6,3$ см² и $13,4 \pm 3,4$ см², $p < 0,05$). Кроме того, опущение тазовых органов при натуживании у пациенток с инсулинорезистентностью было более значительным ($p < 0,05$).

Z. Xiong и соавт. подтвердили причинно-следственную связь между повышенными ИМТ, уровнем триглицеридов, более низким уровнем ХС ЛПВП с риском ПТО [24]. Авторы заключили, что контроль массы тела и уровней липидов в крови мог бы снизить риск развития ПТО.

K. Si и соавт. в течение 13,8 года изучали связь абдоминального и общего ожирения с риском ПТО по данным более 250 тыс. участниц в возрасте 39–71 года без ПТО на момент начала исследования [25]. Абдоминальное ожирение (отношение талии к росту 0,5 или более) было связано с повышением риска ПТО на 48% независимо от ИМТ (относительный риск – ОР 1,48; 95% доверительный интервал – ДИ 1,41–1,56); 21,7% (95% ДИ 19,1–24,4%) всех случаев ПТО были связаны с абдоминальным ожирением. У женщин с избыточным ИМТ без абдоминального ожирения (ИМТ 25–29,9 кг/м², отношение талии к росту менее 0,5) риск ПТО возрастал на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,14–1,34).

Снижение массы тела может быть связано с улучшением анатомического состояния тазового дна, а также с уменьшением симптомов ПТО, однако полученные данные достаточно противоречивы [15, 26–29]. По данным Z. Tian и соавт., распространенность ПТО после бариатрической хирургии снизилась в сравнении с показателем до операции (ОШ 2,29, 95% ДИ 1,05–5,01), при этом существенные различия наблюдались через 3–6 мес (ОШ 2,24, 95% ДИ 1,25–4,01) и через 12 мес (ОШ 4,64, 95% ДИ 2,83–7,58) [27]. Баллы по шкале дистресса ПТО (POPDI-6) также уменьшились после бариатрической операции. По данным W. Lian и соавт., бариатрическая хирургия связана со значительным снижением симптоматики недержания мочи, но не обнаружено существенного улучшения со стороны ректальных симптомов (каловой инконтиненции) и сексуальной функции [28]. Напротив, F. Mohamed и соавт. обнаружили значительное снижение распространенности недержания кала после бариатрической операции [29].

Не подтверждено также, что у пациенток с ПТО и ожирением выше уровень осложнений после операции на тазовом дне. S.S. Boyd и соавт. провели ретроспективное когортное исследование женщин 18–89 лет с апикальным пролапсом ($n=24\ 718$, средний возраст 60,1 года), перенесших вагинальную кольпопексию и лапароскопическую или роботизированную сакрокольпопексию, и не обнаружили какой-либо корреляции частоты серьезных или незначительных послеоперационных осложнений с ИМТ [30].

Очевидно, что необходим комплексный подход к лечению ПТО у пациенток с МС или отдельными его компонентами. Ведение таких пациенток должно быть мультидисциплинарным (с участием терапевта, кардиолога, эндокринолога). Лечебные мероприятия

должны стартовать с терапевтической модификации образа жизни, целью которой является снижение массы тела, увеличение физической активности и формирование рациональных пищевых привычек. Дальнейшая гиполипидемическая терапия зависит от существующего сердечно-сосудистого риска [31]. Кроме того, патогенетические предпосылки объясняют целесообразность коррекции не только липидного и углеводного обмена, но и включения в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с ПТО средств, снижающих выраженность оксидативного стресса и воспаления.

При планировании гинекологической операции по поводу ПТО у пациенток с МС или отдельными его компонентами также следует учитывать хроническое системное воспаление, оксидативный стресс и нарушение гемодинамики. Поскольку у таких пациенток качество соединительной ткани снижено, мы считаем более целесообразными хирургические вмешательства с использованием синтетических имплантатов, а не нативных тканей.

Существует потребность в лечебных инновациях, которые могут обеспечить возможность снизить процессы послеоперационного воспаления в области хирургической коррекции. Исследователи работают над интеграцией лекарственных средств в имплантаты, что требует дальнейшего тщательного изучения. Включение лекарственных компонентов, таких как антибиотики или противовоспалительные препараты, в каркас сетчатого имплантата позволяет эффективно устранять послеоперационное воспаление и инфекцию, что является краеугольным камнем при ведении пациенток с ПТО и МС [32, 33].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о значительном влиянии ожирения и метаболических нарушений на патогенез и клинические проявления ПТО. Абдоминальное ожирение и метаболические дисфункции, такие как дислипидемия и инсулинорезистентность, негативно влияют на состояние поддерживающих структур органов малого таза. Эти метаболические факторы способствуют развитию ПТО, повышают риск его рецидивов за счет метаболически обусловленного повышения абдоминального давления, инициирования хронического системного воспаления и оксидативного стресса. Связанные с МС нарушения локальной гемодинамики также выступают патогенетическим механизмом снижения функциональных и репаративных характеристик мягких тканей тазового дна.

Мультидисциплинарные стратегии, нацеленные на коррекцию метаболических нарушений и снижение оксидативного стресса параллельно с хирургической коррекцией ПТО, следует рассматривать как реализуемую возможность для улучшения отдаленных результатов лечения. Более того, использование инновационных медицинских технологий, таких как сетчатые имплантаты с включением лекарственных средств, открывает новые возможности для снижения риска послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни

женщин, страдающих ПТО в сочетании с метаболическими нарушениями.

По нашему мнению, перспективными могут стать исследования, направленные:

- на изучение морфофункциональных характеристик тканей тазового дна у пациенток с ПТО, ожирением и метаболическими нарушениями;
- анализ корреляции между выраженностью метаболических нарушений и выраженностью симптоматики ПТО, а также с долгосрочными результатами хирургической коррекции ПТО;
- оценку новых стратегий, направленных на снижение процессов локального воспаления и окислительного стресса в области оперативного вмешательства на тазовом дне;
- поиск наилучшего и реализуемого в рутинной практике способа доставки лекарственных веществ в область операционной травмы;
- оценку влияния терапевтической модификации образа жизни, лечения ожирения и гиполипидемической терапии на прогрессирование ПТО (как первичного, так и рецидивирующего течения), на кратко-, средне- и долгосрочные результаты лечения.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать следующие выводы.

1. У женщин с нарушениями липидного обмена сам МС и его компоненты, такие как ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность, могут способствовать развитию ПТО через различные механизмы, включая повышенное внутрибрюшное давление, системное воспаление и окислительный стресс. Описанные нарушения могут негативно влиять на структурную целостность и функцию тазового дна. Однако влияние ожирения и метаболических нарушений на риск первичного ПТО и рецидивирования изучено недостаточно.

2. Ожирение, являясь важной составляющей этого процесса, поддерживает хроническое низкоуровневое

воспаление. Адипоциты (клетки жировой ткани) выделяют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , которые способствуют поддержанию воспалительного ответа. Это воспаление не ограничивается жировой тканью, а распространяется на другие системы организма, включая мягкие ткани тазового дна.

3. МС часто приводит к локальным нарушениям гемодинамики и снижению оксигенации мягких тканей тазового дна, что ослабляет их репаративную способность. Это создает условия для развития и прогрессирования ПТО, ухудшая результаты хирургического лечения.

4. Для эффективного ведения женщин с ПТО и метаболическими нарушениями требуется мультидисциплинарный подход, включающий терапевтическую модификацию образа жизни (снижение массы тела, увеличение физической активности и коррекцию пищевых привычек) и гиполипидемическую терапию, с участием терапевта, кардиолога и/или эндокринолога.

5. Использование сетчатых имплантатов с компонентами, поддерживающими процессы репарации, представляет собой перспективное направление в снижении послеоперационных осложнений и рецидивов ПТО. Эти имплантаты могут включать противовоспалительные и антимикробные средства, способствующие снижению воспалительных реакций и эффективной репарации тканей.

6. С учетом медико-социальной значимости ПТО для пациенток, их семей и общества в целом важно продолжение качественных исследований для оценки влияния МС на развитие и рецидивирование ПТО. Если выявленная связь подтвердится, критически важно исследовать, может ли терапевтическая модификация образа жизни и/или фармакотерапия, направленная на уменьшение факторов риска МС, замедлить прогрессирование ПТО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Pang H, Zhang L, Han S et al. A nationwide population-based survey on the prevalence and risk factors of symptomatic pelvic organ prolapse in adult women in China – a pelvic organ prolapse quantification system-based study. *BJOG* 2021;128(8):1313-23.
2. Wu JM, Matthews CA, Conover MM et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1201-6.
3. Larouche M, Belzile E, Geoffrion R. Surgical management of symptomatic apical pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;137:1061-73.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Urogynecologic Society. This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse, Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019;25:397-408.
5. Zhou Q, Lu M, Li GS et al. Identification of potential molecular mechanisms and therapeutic targets for recurrent pelvic organ prolapse. *Heliyon* 2023;9(9):e19440.
6. Kurki A, Paakinaho K, Hannula M et al. Promoting cell proliferation and collagen production with ascorbic acid 2-phosphate-releasing poly(l-lactide-co- ϵ -caprolactone) membranes for treating pelvic organ prolapse. *Regen Biomater* 2024;11:rbae060.
7. Vergeldt TF, Weemhoff M, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2015;26(11):1559-73.
8. Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(2):192-208.
9. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17:1:48-55. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2020;17:1:48-55 (in Russian).
10. Dietz HP. The aetiology of prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(10):1323-9.

11. Rogowski A, Bienkowski P, Tarwacki D et al. Association between metabolic syndrome and pelvic organ prolapse severity. *Int Urogynecol J* 2015;26(4):563-8.
12. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34(31):2436-43.
13. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013;110(4):669-80.
14. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):e157-e180.
15. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijssen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol* 2017 Sep;27(5):428-34.
16. Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):11-26.e3.
17. Shalom DF, Lin SN, St Louis S, Winkler HA. Effect of age, body mass index, and parity on Pelvic Organ Prolapse Quantification system measurements in women with symptomatic pelvic organ prolapse. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(2):415-9.
18. Washington BB, Erekson EA, Kassis NC, Myers DL. The association between obesity and stage II or greater prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(5):503.e1-503.e4.
19. Kim YH, Kim JJ, Kim SM et al. Association between metabolic syndrome and pelvic floor dysfunction in middle-aged to older Korean women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):71.e1-71.e8.
20. Bolanowski J, Bronowicz J, Bolanowska B et al. Impact of education and place of residence on the risk of metabolic syndrome in Polish men and women. *Int J Cardiol* 2010;145(3):542-4.
21. Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(11):648-61.
22. Gava G, Alvisi S, Mancini I et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with and without pelvic organ prolapse and its association with prolapse severity according to the Pelvic Organ Prolapse Quantification system. *Int Urogynecol J* 2019;30(11):1911-7.
23. Wang L, Cao Y, Li P et al. Relationship between pelvic floor muscle function and insulin resistance among non-diabetic females: a 3d ultrasound evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2024;44(1):2381569.
24. Xiong Z, Yuan C, Yang M et al. Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse: Wide-Angled Mendelian Randomization Analysis. *Int Urogynecol J* 2024;35(7):1405-11.
25. Si K, Yang Y, Liu Q et al. Association of Central and General Obesity Measures With Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol* 2025;145(1):108-14. DOI: 10.1097/AOG.00000000000057582024
26. Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behroozi-Lak T et al. Polycystic Ovary Syndrome and Pelvic Floor Dysfunction: A Narrative Review. *Res Rep Urol* 2020;12:179-85.
27. Tian Z, Wang X, Hu X, Sun Z. Effect of Surgically Induced Weight Loss on Pelvic Organ Prolapse: A Meta-analysis. *Obes Surg* 2023;33(11):3402-10.
28. Lian W, Zheng Y, Huang H et al. Effects of bariatric surgery on pelvic floor disorders in obese women: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(2):181-9.
29. Mohamed F, Jeram M, Coomarasamy C et al. Does Bariatric Surgery Improve Faecal Incontinence? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2021;31(7):2942-53.
30. Boyd SS, Exume D, Long JB et al. Effect of Body Mass Index on Complications After Vaginal and Laparoscopic Apical Prolapse Surgery. *Int Urogynecol J* 2024;35(8):1593-8.
31. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2023. Disorders of lipid metabolism. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2023 (in Russian).
32. Chen YP, Lo TS, Chien YH et al. In Vitro and In Vivo Drug Release from a Nano-Hydroxyapatite Reinforced Resorbable Nanofibrous Scaffold for Treating Female Pelvic Organ Prolapse. *Polymers* (Basel) 2024;16(12):1667.
33. Ringel NE, Lenger SM, High R et al. Effects of Obesity on Urogynecologic Prolapse Surgery Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2024;143(4):539-49.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Миннуллина Фариды Фоатовна – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО КФУ, зав. отд-нием гинекологии 2 ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова». E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

Поступила в редакцию: 10.12.2024

Поступила после рецензирования: 18.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Farida F. Minnullina – Cand. Sci. (Med.), Head of the department of obstetrics and Gynecology of the Institute of Fundamental medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Sadykov City Clinical Hospital No. 7. E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

Received: 10.12.2024

Revised: 18.12.2024

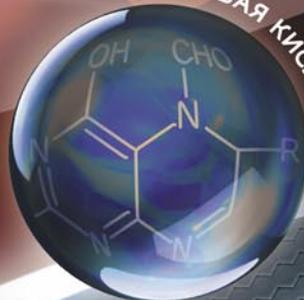
Accepted: 19.12.2024

ПРИРОДНАЯ СИЛА ЖЕЛЕЗА НА БЕЛКОВОМ НОСИТЕЛЕ

ЖЕЛЕЗА ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ



ФОЛИНОВАЯ КИСЛОТА



Обогащен фолиновой кислотой
для восполнения дефицита фолатов²



АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ЖЕЛЕЗОПРОТЕИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Протеин сукцилат – специальная белковая матрица:

- ▶ Повышает биодоступность $Fe^{(3+)}$ ¹
- ▶ Способствует лучшему проникновению железа через мембраны клеток¹
- ▶ Обеспечивает постепенное и медленное высвобождение железа в месте его лучшего всасывания – в тонком кишечнике^{1,2,3}
- ▶ Значимо стимулирует прирост гемоглобина⁴
- ▶ Способствует лучшей переносимости⁵

1. Portugal-Nunes C et al. Iron status is associated with mood, cognition, and functional ability in older adults: A cross-sectional study. *Nutrients* 2020;12(11):3594.
2. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум Фол
3. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум
4. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG*. 2002; 109 (9):1009–14. 3
5. Cancelo-Hidalgo MJ et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(4):291–303.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Свидетельства о государственной регистрации: ФЕРЛАТУМ ЛП-№(003723)-(RF-RU)-031024 от 17.11.2023; ФЕРЛАТУМ ФОЛ ЛСР-004031/07-211107 от 21.11.2007. Подробная информация содержится в листках-вкладышах. Если вы хотите сообщить о претензии к качеству продукции, пожалуйста, позвоните по тел. (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты: safety-ru@italfarmaco.ru
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ» 115114, Москва, ул. Летниковская д.10, стр.4, комн.56



Хирургическое лечение рецидивирующего пролапса тазовых органов: что важно знать?

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Ф.Ф. Миннуллина^{2,3}

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

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Казань, Россия

✉ omekan@mail.ru

Аннотация

Ключевой проблемой лечения пролапса тазовых органов (ПТО) остается высокая частота рецидивов после хирургической коррекции, а задачей – поиск путей совершенствования методик оперативного лечения. Разработаны различные хирургические подходы, в том числе малоинвазивные, с использованием сетчатых имплантов или нативных тканей, но результаты лечения не удовлетворяют ни пациентов, ни хирургов.

Цель. Проанализировать имеющиеся научные данные об эффективности и безопасности методик хирургической коррекции в аспекте рецидива генитального пролапса.

Материал и методы. Выполнен анализ научных публикаций в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct по ключевым словам: pelvic organ prolapse/пролапс тазовых органов, rectocele/ректоцеле, cystocele/цистоцеле, apical prolapse/апикальный пролапс, recurrence/рецидив, surgical treatment/оперативное лечение – за 2010–2024 гг.

Результаты. В настоящее время идеальный хирургический подход для лечения ПТО не разработан, оптимальных операций для коррекции первичного и рецидивирующего ПТО, позволяющих избежать прогрессирования процесса, не предложено. Ключом к снижению рецидивов ПТО является комплексный индивидуализированный подход, основанный на тщательной оценке состояния тазового дна, учете всех имеющихся факторов риска первичного ПТО, а при рецидиве – новых факторов прогрессирования процесса.

Выводы. Верификация фасциальных дефектов в пред- и интраоперационных периодах признается критически важным условием улучшения результатов хирургического лечения ПТО. Достаточный объем оперативного вмешательства, устранение всех фасциальных дефектов, оптимальное использование MESH-технологий могло бы улучшить анатомические и субъективные результаты операции, снизить риск рецидивов. Использование синтетических имплантов в ряде исследований доказало свою эффективность, несмотря на продолжающиеся дискуссии о безопасности таких методик. Необходимо продолжение исследований на большой выборке, что позволит улучшить отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, ректоцеле, цистоцеле, апикальный пролапс, рецидив, оперативное лечение.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Миннуллина Ф.Ф. Хирургическое лечение рецидивирующего пролапса тазовых органов: что важно знать? *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 106–112. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00558

Surgical treatment of recurrent pelvic organ prolapse: what is important to know?

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinsky¹, Farida F. Minnullina^{2,3}

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³ Sadykov City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

✉ omekan@mail.ru

Abstract

High rate of recurrence after surgical correction remains the key problem of the pelvic organ prolapse (POP) treatment, while the key objective is the search for the ways to improve surgical techniques. Various surgical approaches, including minimally invasive, involving the use of mesh implants or native tissues have been developed, but neither patients, nor surgeons are satisfied with the results.

Aim: to analyze available scientific data on the efficacy and safety of surgical correction methods in terms of genital prolapse recurrence.

Methods. Analysis of scientific papers published in the eLibrary, PubMed, CochraneLibrary, Science Direct databases in 2010–2024 for the key-words “pelvic organ prolapse/пролапс тазовых органов”, “rectocele/ректоцеле”, “cystocele/цистоцеле”, “apical prolapse/апикальный пролапс”, “recurrence/рецидив”, “surgical treatment/оперативное лечение” was performed.

Results. To date, no perfect surgical approach to treatment of POP has been developed; no optimal surgical procedures for correction of primary and recurrent POP allowing one to avoid the disease progression have been proposed. A comprehensive personalized approach based on thorough assessment of the pelvic floor condition taking into account all the existing risk factors of primary POP or new disease progression factors in case of recurrence is the key to reducing the POP recurrence rate.

Conclusion. Verification of fascial defects during preoperative and intraoperative periods is believed to be critical for improvement of the POP surgical treatment outcomes. Sufficient extent of surgical intervention, elimination of all fascial defects, optimal use of MESH technologies might improve anatomical and subjective operative results, as well as reduce the risk of recurrence. The use of synthetic implants in a number of studies has proven to be effective, regardless of the ongoing discussions about safety of such methods. It is necessary to continue the research on a large sample, since it will make it possible to improve the long-term treatment outcomes.

Keywords: pelvic organ prolapse, rectocele, cystocele, apical prolapse, recurrence, surgical treatment.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Minnullina F.F. Surgical treatment of recurrent pelvic organ prolapse: what is important to know? *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 106–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00558

Определение и актуальность проблемы

Пролапс тазовых органов (ПТО) представляет собой опущение органов малого таза через влагалище в результате дисфункции и ослабления мышц тазового дна, фасций и лигаментарного аппарата под действием факторов риска (таких как вагинальные роды, многоплодие, дисплазия соединительной ткани, старение, менопауза, ожирение и др.) [1–3]. Эти же факторы, а также дефекты хирургического лечения могут стать причиной рецидивирования процесса.

Хирургическое вмешательство по поводу ПТО в течение жизни переносят 11–12,6% женщин, при этом успешными считаются 50–80% оперативных реконструкций [4]. На фоне старения населения вырастет как заболеваемость ПТО (по прогнозам, в 1,5 раза в ближайшие 25 лет), так и частота оперативных вмешательств в абсолютном исчислении [5, 6]. Однако основной проблемой при ведении женщин с ПТО является не широкая распространенность заболевания, а высокая частота рецидивов (до 38%) и повторных операций (до 20%) [7–9].

«Неудача» первичной операции может быть субъективной (при появлении симптоматики пролапса после оперативного лечения) и/или объективной (при наличии анатомических признаков ПТО). Кроме того, рецидив может быть прямым или косвенным (т.е. затрагивать ранее прооперированный отдел или контрлатеральный соответственно), включать один компартмент, два или три [10].

Существует очевидная связь между симптоматикой и степенью опущения структур малого таза за пределы гименального кольца, в связи с чем именно стадию 2B и выше (по системе стадирования POP-Q), для которой характерны более высокий риск жалоб и их утяжеление, считают анатомическим критерием рецидивирующего ПТО [11, 12].

На основании вышеуказанных характеристик было предложено следующее определение рецидивирующего ПТО: «это рецидивирующий, прямой или непрямой ПТО, с объективными и субъективными признаками, т.е. достигающий или опускающийся/выходящий ниже уровня/за пределы гименального кольца (POP-Q стадия 2b и выше) и являющийся причиной симптомов ПТО» [10].

Если расценивать опасность заболевания исключительно по риску для жизни, то ПТО можно считать достаточно безобидным состоянием («болезнь, от которой не умирают»). Однако генитальный пролапс оказывает тяжелейшее влияние на все аспекты качества жизни (на социальное взаимодействие, трудовую активность, семейные связи и сексуальную жизнь), в связи с чем ПТО относят к состояниям, являющимся значимой медико-социальной проблемой. Актуальность этой проблемы в условиях стареющего населения будет только расти [5, 6].

В настоящей статье рассматриваются причины рецидивирования, связанные с дефектами хирургического лечения, а также обсуждаются пути совершенствования методик оперативного лечения, пред-, интра- и после-

операционного ведения, что позволит улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные результаты хирургии.

Материал и методы

Выполнен анализ научных публикаций в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, по ключевым словам: pelvic organ prolapse/пролапс тазовых органов, rectocele/ректоцеле, cystocele/цистоцеле, apical prolapse/апикальный пролапс, recurrence/рецидив, surgical treatment/оперативное лечение – за 2010–2024 гг.

Причины рецидивирования ПТО, связанные с недостатками хирургического лечения первичного процесса, можно объединить в три группы [10]:

1. Неверифицированные фасциальные дефекты на этапе обследования и в процессе операции.
2. Неполный объем хирургического лечения.
3. Избегание/неоправданное использование MESH-технологий.

Пред- и интраоперационное выявление всех имеющихся фасциальных дефектов тазового дна, их устранение особенно важно для достижения наилучшего результата первичной операции по поводу ПТО и критически необходимы при повторных вмешательствах по поводу рецидива ПТО. Особенно остро встает эта проблема при наличии апикального пролапса, который связан также с прогрессированием пролапса переднего и заднего компартментов. Невыявление и отсутствие коррекции апикального пролапса при диагностированном цисто- и ректоцеле признают частой причиной рецидива [10].

При наличии апикального пролапса отечественным протоколом лечения рекомендована фиксация матки или шейки матки различными методами – сакроспинальная фиксация, сакрокольпопексия с гистерэктомией или сохранением органа [7]. Согласно данным E. Brennard, через год после гистерэктомии частота апикального анатомического рецидива составила 17,2% после гистерэктомии и 7,5% при сохранении матки с относительным риском (ОР) 0,35 (95% доверительный интервал 0,15–0,83). Операции с сохранением матки отличались меньшей продолжительностью (на 0,68 ч короче) и более коротким временем госпитализации (на 4,34 ч меньше), уменьшением частоты использования опиоидов/анальгетиков в течение первых 24 ч (скорректированный ОР 0,79), меньшим числом осложнений (ОР 0,19) по сравнению с гистерэктомией. В течение года риск рецидива (II стадия пролапса и более; повторное лечение) был ниже после операций с сохранением матки (ОР 0,47), что связано с лучшими анатомическими результатами [13].

При выборе оперативной техники для лечения пациентки с рецидивом апикального пролапса следует учитывать ее предпочтения, возраст, физическую и сексуальную активность, предыдущую операцию, а в детородном возрасте – репродуктивные планы. При этом абдоминальный доступ может быть более надежным

вариантом для пациенток, перенесших ранее операцию с вагинальным доступом, и наоборот [14].

Вагинальная крестцово-остистая фиксация без сетки и сакрокольпопексия с сеткой являются наиболее частыми выполняемыми хирургическими вмешательствами при апикальном пролапсе [14]. Однако доказательства о преимуществах той или иной техники в настоящее время нет. Согласно данным опроса врачей-гинекологов в Нидерландах (n=10), при рецидиве апикального пролапса наиболее часто используется сакрокольпопексия с использованием MESH-технологий. При первичном пролапсе причиной выбора сакроспинальной фиксации опрошенные специалисты назвали множественные сопутствующие заболевания (ввиду меньшей инвазивности операции), пожилой возраст и более высокий индекс массы тела, при этом предпочтительным доступом для них является вагинальный, с сохранением матки [14].

V. Toh и соавт. отметили повышенный риск кровотечения, диспареунии и рубцовой деформации после сакроспинальной фиксации и сакрокольпопексии у пациенток с рецидивирующим апикальным пролапсом, однако сообщили о преимуществе этих методик в сравнении с кольпоклеизисом, использование которого крайне ограничено небольшой группой пациенток [15].

S. Martins и соавт. оценили эффективность фиксации крестцово-остистой связки или подвешивания маточно-крестцовой связки при апикальном пролапсе III и IV стадий [16]. Авторы отметили значительное улучшение показателя качества жизни (P-QoL) и топографии всех отделов через 12 мес. Анатомические показатели излечения в группах крестцово-остистой фиксации или подвешивания маточно-крестцовой составили: в отношении топографии переднего компартмента – 34,6% и 40% соответственно; апикальной части – 100% для обеих групп; заднего компартмента – 73,1% и 92%. Показатели неблагоприятных исходов (чрезмерное кровотечение, интраоперационная перфорация мочевого пузыря, послеоперационные болевой синдром в области ягодицы и инфекция мочевыводящих путей) составили 42% и 36% соответственно [16].

Пролапс переднего отдела (цистоцеле) – наиболее распространенный тип ПТО, встречающийся у 54–79% женщин, перенесших операцию по поводу ПТО, а также форма ПТО, наиболее рискованная в аспекте формирования рецидива [10, 17, 18]. Выбор хирургической техники при цистоцеле остается спорным, четкого консенсуса относительно оптимального подхода нет [19, 20]. Хирургическую реконструкцию цистоцеле чаще выполняют с помощью нативных тканей, но этот способ связан с более высокими показателями рецидива ПТО по сравнению с использованием сетчатых имплантов: по данным Кокрейновского обзора C. Maher и соавт., на 32% [19]. Предрасполагает к последующему развитию рецидивирующего переднего пролапса также отсутствие сакроспинальной фиксации [21]. Показатели успешности восстановления переднего компартмента нативными тканями варьируют от 34 до 97% [22].

Ключевые хирургические методы для восстановления переднего компартмента – передняя кольпорафия и паравагинальная реконструкция. При передней кольпорафии регистрируют первоначальное улучшение симптомов у 70–90% пациенток. Однако частота рецидивов может достигать 20–40%, а при тяжелой степени ПТО – до 78,9% в течение 5 лет. Укрепление полипропиленовой сеткой может улучшить результаты, позволяя достичь излечения у 75,7% пациенток в течение 14–19 мес [23–27].

Пролапс задней стенки влагалища (ректоцеле) встречается вдвое реже, чем цистоцеле, с частотой 12,9–18,6% [28]. По данным M. Kaggam и соавт., хирургическое лечение не всегда эффективно устраняет такие симптомы ректоцеле, как сексуальные расстройства (наблюдаемые у 18% пациенток) и нарушения дефекации (у 26%) [28]. Важно отметить, что ректоцеле может развиваться вторично при нарушениях функции кишечника: в таких ситуациях целесообразность хирургической реконструкции сомнительна, а к оперативному лечению следует прибегать только тогда, когда консервативные методы оказались неэффективными [29, 30].

По данным G. Marino и соавт., удовлетворительные результаты лечения первичного изолированного ректоцеле с использованием нативных тканей были отмечены у 89% пациенток (n=28), при этом рецидив наблюдали у 7%. Медианное время наблюдения составило 33,5 мес [31].

«Пропущенный» при интра- и периоперационном обследовании пролапс контрлатерального компартмента – распространенная причина недооценки состояния пациентки с ПТО [10]. Так, сложность лечения ПТО в целом и ректоцеле в частности связана с необходимостью предоперационного выявления пролапса в контрлатеральном компартменте. Таким пациенткам с ректоцеле могут потребоваться дополнительные процедуры, например передняя кольпорафия или сакрокольпопексия.

В настоящее время нет четкого понимания механизма формирования пролапса в контрлатеральном отделе после, казалось бы, оптимальной реконструкции первичного пролапса. J. Luo и соавт. предложили свое объяснение взаимодействию между ректо- и цистоцеле: грыжи обоих отделов могут «конкурировать» между собой, в результате чего более выраженное выпячивание заполняет объем влагалища, оказывая в некотором смысле «механическую поддержку» контрлатеральному компартменту [32]. Это уменьшает или устраняет симптоматику со стороны последнего, а также объективную картину дефекта в противоположном отделе. По данным работы Y. Liao и соавт., при сосуществовании цистоцеле I стадии и ректоцеле I–III стадии симптомы гиперактивного мочевого пузыря уменьшаются [33].

Еще одним недочетом оперативного лечения ПТО являются стремление хирургов к минимизации вмешательства и недостаточный объем оперативного лечения [10]. Нередко специалисты вынужденно идут на этот

шаг, руководствуясь интра- и послеоперационной безопасностью для пациенток старшего возраста с множественными соматическими заболеваниями. Такой подход по-человечески понятен, однако важно помнить, что спустя 1–5 лет и более после первичной операции у пациентки с рецидивирующим ПТО не улучшатся показатели соматического здоровья, но из-за недостаточного объема оперативного лечения первичного ПТО женщина может вновь оказаться на операционном столе. При этом риски осложнений станут еще более высокими.

Однако причиной недостаточного объема оперативного лечения может быть недооценка имеющихся дефектов тазового дна в предоперационном периоде. В исследованиях последних лет показаны общее ослабление и деформация тканей тазового дна при ПТО, а не отдельных структур [34, 35]. В этой связи изолированные кольпорафии (передняя и задняя) могут не обеспечить нужного лечебного эффекта при клинически выраженных цисто- и ректоцеле. Так, в некоторых исследованиях показано, что важную роль в пролапсе задней стенки играет нарушение апикальной поддержки. Было высказано предположение, что сакрокольпопексия могла бы восстановить не только апикальную поддержку, но и частично анатомию задней стенки влагалища [36]. Однако в исследованиях было показано, что частота рецидивов апикальных пролапсов после такой операции составила 1,47–6,1%, а частота рецидивов пролапса задней стенки – 5,88–31,82% [36, 37]. Это свидетельствует о том, что сакрокольпопексия эффективна в поддержке апикальной части, но не может обеспечить тот же идеальный эффект на задней стенке влагалища.

Y. Yin и соавт. предложили модификацию лапароскопической сакрокольпопексии с использованием сетки при выраженном ректоцеле (n=56; средний возраст пациенток 58,32±7,63 года) [36]. Методика позволила улучшить общую поддержку тазового дна, устранив апикальный дефект верхушки влагалища и усилив поддержку уровня II по Де Лансей [36]. Общий период наблюдения составил 3 года, результаты фиксировались через 6, 12, 24 и 36 мес. Через 36 мес наблюдения (медиана 24 мес) анатомический успех составил 100%, рецидивы ПТО I стадии и выше не были зарегистрированы. Показатели качества жизни достоверно улучшились, качество сексуальной жизни не пострадало. Отмечен один случай обнажения вагинальной сетки через 12 мес (2,86%) и один случай тяжелой инфекции с плохим заживлением культи влагалища в течение 6 мес (1,79%). Ни у одной пациентки не было недержания мочи, что потребовало бы повторной операции [36].

Согласно отечественным и международным рекомендациям пациенткам с центральным генитальным пролапсом (выпадением матки и стенок влагалища), как первичным, так и рецидивирующим, рекомендуется оперативное лечение в объеме тотальной влагалищной гистерэктомии (с придатками/без придатков), передней кольпорафии, кольпоперинеорафии и леваторопластики [7].

Полагают, что гистерэктомия – это метод, который может выполняться при любом клиническом фенотипе ПТО, а также при сочетанном вовлечении в патологический процесс 2–3 компартментов [2, 3, 38]. Вопрос о влиянии гистерэктомии на последующий риск ПТО остается дискуссионным. Некоторые исследователи указали на повышенный риск пролапса после гистерэктомии, особенно если ПТО изначально был основным показанием к хирургическому вмешательству [39–41]. В ряде крупных эпидемиологических исследований показано, что одновременное устранение ПТО во время гистерэктомии может снизить риск последующей дисфункции тазового дна [38, 42].

По данным 10-летнего национального исследования в Финляндии, после гистерэктомии 21,2% пациенток обратились в амбулаторную клинику из-за возвращения симптоматики ПТО, 16,5% женщин перенесли повторную операцию, а медианное время до повторной операции составило 3,7 года [43]. Гистерэктомия не повлияла на частоту повторных операций на тазовом дне или обращения за медицинской помощью в связи с возвратом симптомов *de novo*. Авторы исследования отметили важность учета таких переменных, как паритет, вагинальные роды, индекс массы тела и предшествующие операции по поводу ПТО, при прогнозировании результата гистерэктомии [39, 43].

У пожилых женщин, не живущих половой жизнью, допустимо выполнение кольпоклеизиса. Это эффективная и безопасная процедура для лечения тяжелой формы ПТО (стадия III–IV), рецидивирующего ПТО с низким операционным риском, лучшими результатами лечения, более низкими показателями рецидива пролапса и периоперационных осложнений. По данным L. Liang и соавт., в течение периода наблюдения (медиана 38,5 мес) после кольпоклеизиса по Лефору–Нейгебауэру объективный показатель положительных анатомических исходов достиг 98,2%, а субъективный – 92,6%. Единственным недостатком кольпоклеизиса следует считать отсутствие дальнейшей возможности неинвазивной оценки состояния шейки матки и влагалища. Серьезных осложнений в периоперационный период и период наблюдения не было зарегистрировано [44].

И, наконец, третья группа причин, ухудшающих отдаленные результаты оперативного лечения, – ошибки при использовании синтетических сеток при выполнении операций на тазовом дне.

Как указано выше, для хирургической коррекции переднего пролапса чаще используют нативные ткани, что сопряжено с более высоким риском рецидива ПТО (на 32%) [19]. При этом импланты при хирургии переднего пролапса используют в среднем в 15,7% реконструкций [18]. В исследованиях показано, что укрепление полипропиленовой сеткой может улучшить результаты передней кольпорафии и паравагинальной пластики, позволяя достичь излечения у 75,7% пациенток в течение 14–19 мес [23–27].

Авторы Кокрейновского обзора 2013 г. проанализировали доказательства о снижении риска объективного

рецидива при первичной пластике передней стенки влагалища с помощью рассасывающегося полиглактина, рассасывающейся свиной дермы или полипропиленовой сетки по сравнению с фасциальной передней пластикой. Авторы отметили значительное улучшение субъективного результата только при использовании полипропиленовой сетки [45]. Однако ее использование было связано с увеличением длительности операции, объема кровопотери, частоты непрямого рецидива ПТО и стрессового недержания мочи *de novo*, а также с экспозицией сетки более чем в 10% наблюдений, при этом более чем в половине случаев (>5%) потребовалось хирургическое вмешательство [45].

В настоящее время использование сетчатых имплантов – вопрос дискуссионный. Согласно выводам экспертов Российского общества акушеров-гинекологов, реконструкция дефекта передней стенки сетчатыми имплантами может дать минимальные преимущества по сравнению с восстановлением нативными тканями. При других клинических фенотипах применение MESH-технологий не регламентировано [7].

Американский колледж акушерства и гинекологии и Международная урогинекологическая ассоциация рекомендуют использование синтетических сеток при хирургическом лечении женщин с высоким риском рецидивирующего пролапса и в случаях развития рецидива ПТО [46, 47].

Для послеоперационного восстановления и максимального заживления тканей требуется некоторое время. Однако конкретный временной интервал, который следует выдерживать перед повторной операцией, не установлен: он определяется индивидуально и зависит от симптоматики, риска/наличия осложнений и влияния ПТО на качество жизни [10].

Таким образом, в настоящее время идеальный хирургический подход для лечения ПТО не разработан, оптимальных операций для коррекции первичного и рецидивирующего ПТО, позволяющих избежать прогрессирования процесса, не предложено. Верификация фасциальных дефектов в пред- и интраоперационных периодах признается критически важным условием для успешного лечения. Достаточный объем хирургического вмешательства при ПТО, устранение всех фасциальных дефектов, оптимальное использование MESH-технологий могли бы улучшить анатомические и субъективные результаты операции, снизить риск рецидивов. Использование синтетических имплантов в ряде исследований доказало свою эффективность, несмотря на продолжающиеся дискуссии о безопасности таких методик.

Следует отметить, что ключом к снижению рецидивов ПТО является комплексный и индивидуальный подход, основанный на тщательной оценке состояния пациентки, учете всех имеющихся факторов риска первичного ПТО, а при рецидиве – новых факторов прогрессирования процесса.

По нашему мнению, наиболее актуальными могут быть исследования, направленные:

- на совершенствование знаний о биомеханических и морфофункциональных свойствах мягких тканей таза для создания материалов, имитирующих естественное поведение тканей, и обеспечения долговременной поддержки;

- совершенствование минимально инвазивных методов – акцент на лапароскопии и роботизированной хирургии для повышения точности, уменьшения интраоперационных осложнений и сокращения времени восстановления;

- разработку новых материалов для синтетических имплантов с фокусом на безопасность и биосовместимость, что позволит снизить риск осложнений и улучшить результаты лечения;

- оптимизацию интра- и периоперационной диагностики всех имеющихся фасциальных дефектов тазового дна, совершенствование периоперационного ухода, включая использование биологической обратной связи, для улучшения результатов хирургии.

Заключение

Выполненный анализ публикаций 2010–2024 гг. позволил нам сделать следующие выводы:

1. В настоящее время определение рецидивирующего ПТО не согласовано, а доказательства в отношении его оценки и лечения ограничены.

2. При оценке рецидивирующего ПТО следует искать возможные причины неудачи, известные и/или новые факторы риска; дополнительно обследовать тазовое дно с целью обнаружения всех имеющихся дефектов и осложнений предыдущей операции.

3. Среди причин рецидивирования ПТО, связанного с недочетами хирургического лечения первичного процесса, выделяют неverified пред- и интраоперационно фасциальные дефекты; недостаточный объем хирургического лечения; избегание/некорректное использование MESH-технологий.

4. При наличии апикального пролапса рекомендуются фиксации матки или шейки матки различными методами – сакроспинальной фиксацией и сакрокольпопексией с гистерэктомией или сохранением органа. Через 12 мес после операции частота рецидива составила 17,2% после гистерэктомии и 7,5% при сохранении матки.

5. Выбор оптимальной хирургической техники при первичном и рецидивирующем цистоцеле не определен. Улучшают результаты операции одновременное укрепление апикального отдела и использование сетчатых имплантов. Однако использование MESH-технологий при хирургии цистоцеле вызывает споры.

6. Невыявление и отсутствие коррекции апикального пролапса при диагностированном цисто- и ректоцеле признают частой причиной рецидива.

7. Распространенная причина недооценки состояния пациентки с ПТО – «пропущенный» при интра- и периоперационном обследовании пролапс контрлатерального компартмента. В настоящее время нет четкого понимания механизма формирования пролапса в

контрлатеральном отделе после, казалось бы, оптимальной реконструкции первичного пролапса.

8. Лечение рецидивирующих форм требует индивидуальной оценки рисков и преимуществ различных методов оперативного лечения, а также грамотного, взвешенного предоперационного консультирования пациенток для исключения завышенных ожиданий от хирургической реконструкции.

Литература / References

- Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2013;24(11):1783-90.
- Kinman CL, Lemieux CA, Agrawal A et al. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother. *Int Urogynecol J* 2017;28(5):751-5.
- Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(2):192-208.
- Wu JM, Matthews CA, Conover MM et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1201-6.
- Larouche M, Belzile E, Geoffrion R. Surgical management of symptomatic apical pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;137:1061-73.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Urogynecologic Society. This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse, Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019;25:397-408.
- Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Prolapse of the female genital organs. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Moscow, 2024 (in Russian).
- Zhou Q, Lu M, Li GS et al. Identification of potential molecular mechanisms and therapeutic targets for recurrent pelvic organ prolapse. *Heliyon* 2023;9(9):e19440.
- Kurki A, Paakinaho K, Hannula M et al. Promoting cell proliferation and collagen production with ascorbic acid 2-phosphate-releasing poly(l-lactide-co-ε-caprolactone) membranes for treating pelvic organ prolapse. *Regen Biomater* 2024;11:rbao060.
- Ismail S, Duckett J, Rizk D et al. Recurrent pelvic organ prolapse: International Urogynecological Association Research and Development Committee opinion. *Int Urogynecol J* 2016;27(11):1619-32.
- Dietz HP, Mann KP. What is clinically relevant prolapse? An attempt at defining cutoffs for the clinical assessment of pelvic organ descent. *Int Urogynecol J* 2014;25(4):451-5.
- Shek KL, Dietz HP. Assessment of pelvic organ prolapse: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):681-92.
- Brennand EA, Scime NV, Huang B et al. Calgary Women's Pelvic Health Research Group. Hysterectomy versus Uterine Preservation for Pelvic organ prolapse Surgery (HUPPS): A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2024 Oct 18:S0002-9378(24)01079-2.
- Van Oudheusden AMJ, Weemhoff M, Menge LF, Essers BAB. Gynecologists' perspectives on surgical treatment for apical prolapse: a qualitative study. *Int Urogynecol J* 2023;34(11):2705-12.
- Toh VV, Bogne V, Bako A. Management of recurrent vault prolapse. *Int Urogynecol J* 2012;23(1):29-34.
- Martins SB, Castro RA, Takano CC et al. Efficacy of Sacrospinous Fixation or Uterosacral Ligament Suspension for Pelvic Organ Prolapse in Stages III and IV: Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2023;45(10):e584-e593.
- Payebto Zoua E, Boulvain M, Dällenbach P. The distribution of pelvic organ support defects in women undergoing pelvic organ prolapse surgery and compartment specific risk factors. *Int Urogynecol J* 2022;33(2):405-9.
- Haya N, Baessler K, Christmann-Schmid C et al. Prolapse and continence surgery in countries of the Organization for Economic Cooperation and Development in 2012. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):755.e1-755.e27.
- Maher C, Feiner B, Baessler K et al. Surgery for Women with Anterior Compartment Prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD004014.
- Slade E, Daly C, Mavranouzouli I et al. Primary Surgical Management of Anterior Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review, Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *BJOG* 2020;127:18-26.
- Weemhoff M, Vergeldt TF, Notten K et al. Avulsion of puborectalis muscle and other risk factors for cystocele recurrence: a 2-year follow-up study. *Int Urogynecol J* 2012;23(1):65-71.
- Moen M, Noone M, Vassallo B. Anterior colporrhaphy: why surgeon performance is paramount. *Int Urogynecol J* 2014;25(7):857-62.
- Graefe F, Schwab F, Tunn R. Double-layered anterior colporrhaphy (DAC)-video and mid-term follow-up of 60 patients. *Int Urogynecol J* 2023;34(1):297-300.
- Eilber KS, Alperin M, Khan A et al. Outcomes of vaginal prolapse surgery among female Medicare beneficiaries: the role of apical support. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):981-7.
- Hu Q, Huang S, Yang X et al. Long-term outcomes of cable-suspended suture technique versus conventional suture for anterior vaginal wall prolapse: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2023;23(1):72.
- Tsui WL, Ding DC. Anterior Colporrhaphy and Paravaginal Repair for Anterior Compartment Prolapse: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(11):1865.
- Ko KJ, Lee K-S. Current Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse: Strategies for the Improvement of Surgical Outcomes. *Investig Clin Urol* 2019;60:413-24.
- Karram M, Maher C. Surgery for posterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J* 2013;24(11):1835-41.
- Balata M, Elgendy H, Emile SH et al. Functional Outcome and Sexual-Related Quality of Life After Transperineal Versus Transvaginal Repair of Anterior Rectocele: A Randomized Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2020;63(4):527-37.
- Farid M, Madbouly KM, Hussein A et al. Randomized controlled trial between perineal and anal repairs of rectocele in obstructed defecation. *World J Surg* 2010;34:822-9.
- Marino G, Frigerio M, Barba M et al. Native Tissue Posterior Compartment Repair for Isolated Posterior Vaginal Prolapse: Anatomical and Functional Outcomes. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(9):1152.
- Luo J, Chen L, Fenner DE et al. A multi-compartment 3-D finite element model of rectocele and its interaction with cystocele. *J Biomech* 2015;48(9):1580-6.
- Liao YH, Ng SC, Chen GD. Correlation of severity of pelvic organ prolapse with lower urinary tract symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021;60(1):90-4.
- Lewicky-Gaup C, Yousuf A, Larson KA et al. Structural position of the posterior vagina and pelvic floor in women with and without posterior vaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(5):497.e1-6.
- Malik RD, Christie AL, Zimmern PE. Posterior Compartment Prolapse Occurrence After Anterior Vaginal Wall Suspension. *Urology* 2019;133:84-90.
- Yin Y, Xia Y, Ji S et al. Modified laparoscopic sacrocolpopexy for advanced posterior vaginal wall prolapse: a 3-year prospective study. *Ginekol Pol* 2024 Oct 29.
- Sarlos D, Kots L, Ryu G, Schaer G. Long-term follow-up of laparoscopic sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J* 2014;25(9):1207-12.
- Dallas K, Elliott CS, Syan R et al. Association Between Concomitant Hysterectomy and Repeat Surgery for Pelvic Organ Prolapse Repair in a Cohort of Nearly 100,000 Women. *Obstet Gynecol* 2018;132(6):1328-36.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

39. Forsgren C, Lundholm C, Johansson AL et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. *Int Urogynecol J* 2012;23(1):43-8.
40. Lykke R, Blaakær J, Ottesen B, Gimbel H. The indication for hysterectomy as a risk factor for subsequent pelvic organ prolapse repair. *Int Urogynecol J* 2015;26(11):1661-5.
41. Husby KR, Gradel KO, Klarskov N. Pelvic organ prolapse following hysterectomy on benign indication: a nationwide, nulliparous cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(3):386.e1-386.e9.
42. Mairesse S, Chazard E, Giraudet G et al. Complications and reoperation after pelvic organ prolapse, impact of hysterectomy, surgical approach and surgeon experience. *Int Urogynecol J* 2020;31(9):1755-61.
43. Kuittinen T, Mentula M, Tulokas S et al. Recurrent pelvic organ prolapse after hysterectomy; a 10-year national follow-up study. *Arch Gynecol Obstet* 2024;310(5):2705-15.
44. Liang L, Ao S, Wang S et al. Efficacy and safety of Le Fort colpocleisis in the treatment of stage III-IV pelvic organ prolapse. *BMC Womens Health* 2024;24(1):618.
45. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD004014.
46. Da Silveira SDRB, Auge AP, Jarmy-Dibella ZI et al. A multicenter, randomized trial comparing pelvic organ prolapse surgical treatment with native tissue and synthetic mesh: A 5-year follow-up study. *Neurourol Urodyn* 2020;39(3):1002-11.
47. Food and Drug Administration (2011) FDA safety communication: UP-DATE on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. Silver Spring (MD): FDA. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm>. Accessed: 07.01.2012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Миннуллина Фариды Фохатовны – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии, ФГБОУ ВО КФУ, зав. отд.-нием гинекологии 2 ГА-УЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садькова». E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

Поступила в редакцию: 10.12.2024

Поступила после рецензирования: 16.12.2024

Принята к публикации: 16.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-8129

Viktor E. Radzinskii – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Farida F. Minnullina – Cand. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Sadykov City Clinical Hospital No. 7. E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

Received: 10.12.2024

Revised: 16.12.2024

Accepted: 16.01.2025



Оригинальная статья

Безопасность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия: клинические наблюдения и обзор литературы

Г.М. Биккинина¹, Г.У. Макарова², Я.А. Тюшевских¹✉, Е.О. Собянина¹, И.И. Нарынбаева¹, Р.Ф. Гатиятуллин¹, Ю.Н. Хаматханова², О.В. Шамшеева²¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;²ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

✉medicalscience@bk.ru

Аннотация

Введение. В современной клинической практике одним из важнейших аспектов лечения становится безопасность фармакотерапии, что подчеркивает необходимость тщательного контроля безопасности применения лекарственных средств, проведения обучения пациентов. Успехи в медицине связаны с созданием и применением высокоэффективных лекарственных препаратов. Наряду с этим, проблема безопасности лекарства в последние годы становится одной из актуальнейших проблем здравоохранения. В данной статье приведен анализ клинических случаев развития осложнений у пациентов, применявших ингаляционные β_2 -адреномиметики с нарушением инструкции по применению. Изложены этиология, клиническая картина, диагностика и методы лечения в рамках не только проведенного клинического наблюдения пациентов, но и литературных данных, с целью улучшения понимания тактики ведения пациентов.

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации пациентов с обострением бронхиальной астмы тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном медицинском лечении в ГБУЗ РДКБ Республики Башкортостан г. Уфы в период с сентября по ноябрь 2023 г. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «бета-2-адреномиметики», «безопасность фармакотерапии, бета», «режим дозирования», «бронхиальная астма», «пневмоторакс», «beta 2-agonists», «clinical case». Все работы были опубликованы в период с 2007 по 2023 г.

Результаты и обсуждение. Выявлены основные ошибки в фармакотерапии бронхиальной астмы, повлекшие за собой тяжелые осложнения. Проведена коррекция лечения и школа астмы для пациентов. Предположены вероятные причины индивидуального ответа на лечение β_2 -адреномиметиками и развития нежелательных побочных эффектов. Предложены способы предотвращения подобных осложнений.

Выводы. Нами выявлены такие факторы, влияющие на безопасность применения β_2 -адреномиметиков, как нарушение режима дозирования, отсутствие базисной терапии, низкая комплаентность пациента.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, β_2 -адреномиметики, режим дозирования, клинический случай, подростковый возраст, пневмоторакс.

Для цитирования: Биккинина Г.М., Макарова Г.У., Тюшевских Я.А., Собянина Е.О., Нарынбаева И.И., Гатиятуллин Р.Ф., Хаматханова Ю.Н., Шамшеева О.В. Безопасность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия: клинические наблюдения и обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 113–120. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00559

Original article

Safety of short-acting beta-2-adrenomimetics: clinical observations and literature review

Guzel M. Bikkinina¹, Gulnaz U. Makarova^{1,2}, Yana A. Tiushevskikh¹✉, Ekaterina O. Sopianina¹, Iliuza I. Narynbaeva¹, Radik F. Gatiyatullin¹, Yulia N. Khamatkhanova², Olesya V. Shamsheeva²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia

✉medicalscience@bk.ru

Abstract

Introduction. In modern clinical practice, one of the most important aspects of treatment is the safety of pharmacotherapy, which emphasizes the need for careful monitoring of the safety of drug use and patient education. Advances in medicine are associated with the creation and use of highly effective drugs. Along with this, the problem of drug safety has become one of the most pressing health problems in recent years. This article provides an analysis of clinical cases of the development of complications in patients who used inhaled β_2 -adrenergic agonists in violation of the instructions for use. The article presents cases of patients using inhaled β_2 -adrenomimetics. The etiology, clinical picture, diagnosis and treatment methods are presented in the framework of not only clinical observation of patients, but also literature data, with the aim of improving the understanding of patient management tactics.

Material and methods. An analysis of the medical documentation of patients with exacerbation of severe bronchial asthma who were undergoing inpatient medical treatment at the State Budgetary Institution of the Russian Children's Clinical Hospital of the Republic of Bashkortostan in Ufa from September to November 2023 was carried out. The authors searched for publications in electronic databases PubMed, Web of Science,

Google Scholar and ELibrary. The search was conducted using the following keywords and their combinations: "beta-2-adrenomimetics", "safety of pharmacotherapy, beta", "dosage regime", "bronchial asthma", "pneumothorax", "beta 2-agonists", "clinical case". All works were published in the period from 2007 to 2023.

Results and discussion. The main errors in the pharmacotherapy of bronchial asthma, which resulted in severe complications, were identified. Correction of treatment and asthma school for patients were carried out. Possible reasons for the individual response to treatment with β_2 -agonists and the development of unwanted side effects are suggested. Ways to prevent such complications are proposed.

Conclusions. We have identified factors affecting the safety of the use of β_2 -adrenergic agonists, such as violation of the dosage regimen, lack of basic therapy, and low patient compliance.

Keywords: safety of pharmacotherapy, beta 2-agonists, dosing regimen, clinical case, adolescence, pneumothorax.

For citation: G.M. Bikkinina, Makarova G.U., Tiushkevskikh I.A., Sobianina E.O., Narynbaeva I.I., Gatiyatullin R.F., Khamatkhanova Yu.N., Shamsheeva O.V. Safety of short-acting beta-2-adrenomimetics: clinical observations and literature review. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 113–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00559

Введение

В современной клинической практике одним из важнейших аспектов лечения становится безопасность фармакотерапии. Успехи в медицине связаны с созданием и применением высокоэффективных лекарственных препаратов. Наряду с этим, проблема безопасности лекарств в последние годы становится одной из актуальнейших проблем здравоохранения. В настоящее время важным вопросом обеспечения безопасности лекарств является проблема доступности приобретения любых лекарственных средств пациентами, игнорирование ими инструкции по применению, несоблюдение назначенной врачом схемы лечения, применение препаратов не по назначению или с целью самоповреждения. Отдельным пунктом можно выделить генетические особенности пациентов, модифицирующие индивидуальный ответ организма на лекарственный препарат. Все это подчеркивает необходимость тщательного контроля безопасности применения лекарственных средств, проведения обучения пациентов, внедрение персонализации схем лечения с учетом фармакогенетики. В данной статье приведен анализ клинических случаев с развитием осложнений у пациентов, применявших ингаляционные β_2 -адреномиметики без назначения врача и с нарушением инструкции по применению.

Цель – описать собственные клинические наблюдения и проанализировать литературные данные, посвященные безопасности применения β_2 -адреномиметиков короткого действия.

Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном медицинском лечении в ГБУЗ РДКБ Республики Башкортостан г. Уфы в период с сентября по ноябрь 2023 г. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «бета-2-адреномиметики», «безопасность фармакотерапии, бета», «режим дозирования», «бронхиальная астма», «пневмоторакс», «beta 2-agonists». Все работы были опубликованы в период с 2007 по 2023 г. При необходимости авторы проводили дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся прогности-

ческих значений эндотелиальной дисфункции. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего реализовывалось извлечение полного текста релевантных исследований.

Результаты и обсуждения

Использование в клинической практике современных препаратов требует осознанного подхода к их выбору у пациентов с БА, которые нуждаются в длительной терапии, что предполагает проведение контроля эффективности и безопасности лечения. Несмотря на создание новых классов препаратов, совершенствования форм доставки, улучшения диагностики, БА сопровождается повторяющимися эпизодами ухудшения симптомов, требующими корректного применения фармакологических средств. Безопасность бронхолитиков, наряду с клинической эффективностью и активностью, является ключевым фактором при выборе рационального препарата для купирования бронхоспазма.

БА – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Она определяется наличием в анамнезе респираторных симптомов, таких как хрипы, одышка, чувство стеснения в груди и кашель, которые меняются во времени и по интенсивности, а также переменной обструкцией дыхательных путей [1, 2]. Согласно статистическим данным, в 2019 г. общая заболеваемость БА в Российской Федерации составила 1085,0 на 100 тыс. населения, а в структуре диспансерного наблюдения пациентов с заболеваниями респираторной системы доля больных БА составила 32,3% [2–4].

Для лечения БА применяются следующие группы ингаляционных препаратов: короткодействующие и длительно действующие селективные β_2 -адреномиметики (КДБА и ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и короткодействующие и длительно действующие антихолинергические средства (КДАХ и ДДАХ). β_2 -адреномиметики являются одними из наиболее часто назначаемых и применяемых препаратов в лечении БА. КДБА (сальбутамол и фенотерол) применяются пациентами для купирования острого бронхоспазма, а ДДБА (салметерол) в комбинации с ИГКС – в качестве базисной терапии для контроля БА вне приступа. Однако согласно клиническим рекомендациям, разработанным Глобальной Инициативой по борьбе с бронхиальной астмой (GINA), эта группа препаратов не

рекомендуется для монотерапии астмы у взрослых и подростков. Переломным моментом в терапии БА стали рекомендации GINA от 2019 г. В них впервые были приведены доказательства, свидетельствующие о небезопасности чрезмерного использования КДБА в отсутствие сопутствующих контрольных препаратов, таких как ИГКС (будесонид, флутиказон, беклометазон). Таким образом, каждое применение КДБА должно сопровождаться ингаляцией ИГКС. В связи с этим, даже в первой ступени лечения БА следует назначать комбинированный препарат ИГКС+КДБА [1, 5]. Тем не менее случаи передозировки КДБА и возникновения нежелательных побочных эффектов при их применении неуклонно растут. Причинами этого служат как самостоятельное употребление пациентами высоких доз β_2 -агонистов, нарушение назначенных схем лечения, так и назначение врачами устаревших схем, содержащих КДБА как монопрепарат для ежедневного применения или по требованию.

Использование β_2 -агонистов ассоциируется с широким спектром неблагоприятных эффектов, многие из которых могут представлять реальную угрозу для жизни и здоровья больного. Известно, что в терапевтических дозах КДБА селективно стимулируют β_2 -адренорецепторы бронхов, вызывая расслабление гладкой мускулатуры и бронходилатацию. В токсических дозах β_2 -агонисты способны вызвать гиперстимуляцию как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР). Это может приводить к гипергликемии, гипокалиемии, лактатацидозу, значительной гипотензии, суправентрикулярной тахикардии или желудочковым аритмиям, тремору. Очень высокие дозы могут приводить к психозам и галлюцинациям, ишемии миокарда и инфаркту миокарда STEMI и NSTEMI. В зарубежной практике довольно часто встречаются случаи передозировки КДБА – кленбутеролом – среди спортсменов и культуристов с целью улучшения физической формы. Кленбутерол – это селективный КДБА с более мощным анаболическим и липолитическим эффектом по сравнению с другими β_2 -агонистами. Злоупотребляется спортсменами для ускорения липидного обмена и наращивания мышечной массы. Обнаружен в качестве примеси к героину. Запрещен FDA к применению в качестве бронхолитического средства из-за высокого риска развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 7]. A. Tester и соавт. описали случай преднамеренной передозировки кленбутеролом у девочки 13 лет. Среди симптомов можно выделить признаки передозировки КДБА: внезапно возникшие боли в груди, тошнота, сердцебиение, тахипноэ и тремор. Биохимический анализ крови: низкий уровень магния, фосфатов и калия, гиперлактатемия. В общем анализе мочи – глюкозурия [8]. Прямая кардиотоксичность КДБА, в частности кленбутерола, описана в исследовании K. Lan и соавт., где у 23-летнего мужчины, принявшего 5000 мкг кленбутерола с целью снижения массы тела, развился STEMI. Он поступил в больницу Канады с ощущением стеснения в груди, депрессией сегмента ST и тропонином 5,39 [9].

Случай развития лактатацидоза у пациентки на фоне применения β_2 -адреномиметика описали Z. Sharif и соавт. Девушка поступила с тяжелым обострением БА с прогрессирующей одышкой, хрипами и кашлем. На фоне терапии салбутамолом через небулайзер (пациентка получила 35 мг в течение 2 суток) отмечалось повышение лактата в крови, усугубился ацидоз, ухудшилась сатурация кислорода (PaO_2 снизилась с 93% до 88%). Было принято решение отменить салбутамолом с заменой на ипратропия бромид, что помогло стабилизировать состояние пациентки [10]. Аналогичная клиническая ситуация приведена в исследовании V. Phoophiboon и соавт. После попытки купировать астматический статус салбутамолом у пациента 40 лет отмечалось повышение лактата (4,6 ммоль/л). Другие вероятные причины ацидоза были исключены. Авторы исследования рекомендуют: повторное повышение лактата сыворотки крови у пациента с *status asthmaticus*, получавшего большое количество КДБА, следует рассматривать как молочнокислый ацидоз, вызванный салбутамолом, и оперативно отменить препарат, особенно при отсутствии других потенциальных причин [11].

Снижение или отсутствие фармакодинамического ответа на введение β_2 -адреномиметиков и ухудшение состояния после их применения можно объяснить следующими молекулярными феноменами: десенситизация, «down-регуляция» и генетический полиморфизм β_2 -АР. Десенситизация – это защитный механизм, предотвращающий избыточную стимуляцию β_2 -АР при чрезмерной экспозиции β_2 -агонистов, достигающийся за счет снижения связывания препарата с G-белком. «Down-регуляция» рецепторов – это снижение числа рецепторов к лекарственному средству на поверхности клетки при длительной экспозиции β_2 -агонистов (агонист-зависимая деградация β_2 -АР) [12]. Генетический полиморфизм β_2 -АР представлен тремя клинически значимыми вариантами (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile), которые ответственны за эффект от введения β_2 -адреномиметиков. Полиморфизм Gly16Arg – мутация, при которой в аминокислотной последовательности рецептора в 16-м положении аргинин заменяется на глицин. У носителей мутации Gly16 в сравнении с Arg16 отмечается усиление эффекта «down-регуляции». По этой причине у гомозигот с полиморфизмом Gly16Arg в 5 раз чаще, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при применении КДБА по сравнению с лицами, не имеющими этой мутации. Следовательно, у таких пациентов необходимо корректировать схему лечения: назначать ДДБА и ИГКС в качестве базисной терапии, а для купирования приступов использовать КДАХ (ипратропия бромид) [13]. Полиморфизм Glu27Gln – мутация, при которой нуклеотид цитозин заменяется на гуанин. В результате данной замены в аминокислотной последовательности в позиции 27 глутамин заменяется на глутаминовую кислоту в белке (Glu27Gln). Данная мутация также усиливает «down-регуляцию» β_2 -АР, но в меньшей степени, и ассоциирована с астматическими фенотипами, однако ее

влияние на фармакологические эффекты β -агонистов малоизучено [12]. Thr164Ile – редкий вариант полиморфизма в 4-м трансмембранном домене β_2 -АР, значительно ухудшающий связывание салметерола с рецептором. Этот аллель ассоциирован с высоким риском обструкции дыхательных путей и снижением легочной функции. Он встречается только у афроамериканцев и связан с плохим контролем симптомов БА и тяжелыми обострениями, требующими госпитализации и возникшими в результате лечения ДДБА. Обнаружение этого редкого генетического варианта позволяет выделить группу риска – пациентов, у которых могут развиваться серьезные нежелательные побочные эффекты при лечении ДДБА [13–15].

Высокая частота использования КДБА снижает их эффективность и приводит к развитию толерантности, что особенно опасно в момент острого приступа. Эпидемиологические исследования связывают чрезмерное использование КДБА с повышенным риском госпитализации или смертности. Недавно во всемирном исследовании SABINA (SABA use IN Asthma), включившем 25 стран на 5 континентах, было доказано увеличение заболеваемости (приступов астмы) и смертности при избыточном использовании ингаляторов КДБА, определяемом как назначение ≥ 3 ингаляторов КДБА в год. Эта связь была наиболее выражена у лиц, получающих высокие уровни лечения (ступень 4–5 по GINA), но сохранялась даже у лиц с предположительно «легкой» астмой (ступени 1 и 2 по GINA). Согласно полученным данным, в рамках исследования SABINA частота чрезмерного использования КДБА составила от 25% до 50% от всех обследуемых [16–25].

В ряде исследований была выявлена связь чрезмерного использования КДБА с дозозависимым повышением риска смертности от всех причин. В. I. Nwagu и соавт. показали, что в группе чрезмерного использования КДБА (собрано ≥ 11 баллончиков) умерло в шесть раз больше пациентов по сравнению с группой адекватного использования КДБА (до 3 ингаляторов в год). Однако летальный исход в большинстве случаев не был связан с БА. Примечательно, что у пациентов с избыточным использованием КДБА чаще применялись антидепрессанты, гипнотики и седативные средства. Следует рассматривать группу пациентов, чрезмерно использующих КДБА, как группу повышенного риска смерти от всех причин [26–28].

Проблема чрезмерного использования препаратов КДБА ассоциирована с возможностью их безрецептурного приобретения во многих странах, в том числе в России. Этому способствует также возросшая в последние годы частота приобретения лекарственных средств в онлайн-аптеках, которая в 2021 г. составила 12% [29]. В качестве мер по борьбе с передозировкой β_2 -адреноблокаторами Z. C. Loh и соавт. предлагают следующее: информировать пациентов об их состоянии и о долгосрочных последствиях применения КДБА, вести и обучать пациентов с астмой, проводить регулярный мониторинг их состояния [30, 31].

Таким образом, вопросы безопасности применения β_2 -адреномиметиков остаются актуальной проблемой в лечении БА. Ниже мы предлагаем вашему вниманию два клинических случая из практики, которые демонстрируют злоупотребление КДБА пациентами и развившиеся у них осложнения.

Клинический случай 1

Пациентка П., 9 лет, госпитализирована в ГБУЗ РДКБ г. Уфы в тяжелом состоянии, обусловленным дыхательной недостаточностью. Накануне появился приступообразный кашель до рвоты, затрудненное, частое дыхание, которое в домашних условиях купировать не удалось.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок состоит на диспансерном учете у аллерголога по поводу БА. Диагноз был выставлен в 2022 г. во время стационарного лечения в аллергологическом отделении. С четырех лет появились частые эпизоды одышек, приступообразного кашля, затрудненного дыхания, усиливающегося на фоне физической нагрузки. Гипоаллергенные жилищные условия не соблюдались: в доме плесень, печное отопление.

Последнее обращение к педиатру с обострением заболевания – в августе 2023 г. – была назначена ингаляционная комбинированная терапия (ДДБА салметерол + ИГКС флутиказон 25/50 мкг/доза по 1 дозе 2 раза в день). Рекомендации не соблюдались, ребенок получал только ингаляции препарата ДДАХ ипратропия бромид + КДБА фенотерол 0,25 мг/мл+0,5 мг/мл. В течение года наблюдалась у педиатра, к аллергологу и пульмонологу не обращались. Наследственность отягощена: у деда по линии отца БА, у отца – аллергия на цитрусовые.

Данные объективного обследования: состояние тяжелое, медикаментозная седация. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. По данным клинического анализа крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз.

С целью оценки степени тяжести дыхательной недостаточности проведено исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови, выявлен компенсированный респираторный ацидоз, гиперкапния, гипоксемия.

По данным биохимического анализа крови патологии не выявлено.

Пациенту проводилось определение уровня общего иммуноглобулина Е в крови, который превышал 500 МЕ/мл (0–100), что подтверждает наличие аллергического воспаления, требующего проведения регулярной противовоспалительной терапии. На островоспалительную реакцию системы иммунитета также указывает высокий уровень С-реактивного белка – 54,4 мг/л (0–5). Бактериологический посев с определением антибиотикоустойчивости: из бронхоальвеолярного лаважа выделен *Enterobacter cloacae* – чувствителен ко всем антибиотикам, кроме ампициллина/сульбактама; в трахеальном аспирате рост микроорганизмов не обнаружен; на миндалинах и в носу определен *St. aureus* – чувствителен ко всем антибиотикам, кроме клиндамицина.

С целью оценки мозгового кровообращения проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография: сопротивление кровотоку в микроциркуляторном русле повышено (PI 1,0–1,1 при норме 0,8). Кровоток в позвоночных артериях умеренно снижен. Интракраниальная венозная дисциркуляция легкой степени тяжести в прямом синусе. Данные компьютерной томографии (КТ) головного мозга свидетельствовали о гипоксически-ишемическом поражении вещества головного мозга.

По данным трахеобронхоскопии анатомических изменений трахеи и бронхов не выявлено. Бронхит диффузный катаральный.

По данным КТ органов грудной клетки выявлены: ателектазы в S1, S2, S3 справа и S1+2, S6 слева. Хронический бронхолегочный процесс.

Клинический диагноз: бронхиальная астма атопическая, персистирующее течение, средней степени тяжести, обострение тяжелой степени тяжести; астматический статус; ателектазы в S1, S2, S3 справа и S1+2, S6 слева.

Сопутствующий диагноз: острая респираторная инфекция средней степени тяжести, токсико-гипоксическое поражение головного мозга, аллергический ринит персистирующий, легкой степени тяжести, вне обострения.

Лечение в отделении анестезиологии и реанимации: купирована дыхательная недостаточность путем искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Проводимая фармакотерапия включала системные глюкокортикостероиды (дексаметазон в суточной дозе 12 мг 5 дней) с последующим снижением дозы и переводом на метилпреднизолон в таблетках из расчета 1 мг/кг/сут с последующей отменой препарата. Назначена ингаляционная терапия (суспензия будесонида в дозе 1000 мкг, бронхолитик ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом в дозе 0,25 мг + 0,5 мг/мл по 20 капель 4 раза в сутки) через небулайзер. Антибактериальная терапия (цефазолин, цефатоксим в дозах согласно типовой клинико-фармакологической статье – ТКФС) и инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности. С целью профилактики гастропатии на фоне высоких доз глюкокортикостероидов применяли эзомепразол 10 мг/сут. После стабилизации состояния ребенок переведен в отделение аллергологии для подбора базисной терапии.

Пациентка выписана через 14 дней в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить лечение комбинированным препаратом ДДБА/ИГКС (салметерол/флутиказон 25/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день ежедневно) под контролем пикфлоуметрии.

Клинический случай 2

Пациентка М., 17 лет, поступила в ГБУЗ РДКБ г. Уфы по линии санавиации на машине скорой медицинской помощи (СМП) из Центральной районной больницы (ЦРБ) в сопровождении реаниматолога. На момент первичного осмотра пациентка находилась в крайне тяжелом состоянии.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка состоит на учете по поводу БА с 2008 г. С 4 лет ребенка беспокоили частые случаи обструктивного бронхита во время острых респираторных заболеваний (ОРЗ). В возрасте 7 лет выставлен диагноз БА, ребенок получал лечение постоянно препаратом Будесонид 200 мкг + Формотерол фумарата дигидрат 12 мкг. До 15 лет периодическое наблюдение педиатра по месту жительства, частного аллерголога. С 15 лет у педиатра, аллерголога не наблюдалась. При затрудненном дыхании, кашле, во время ОРЗ использовали ИГКС Будесонид 80 мкг + КДБА Формотерол фумарата дигидрат 4,5 мкг в течение нескольких дней. Последний раз препарат использовался около 6 мес назад.

Пациентка работает в кафе с кальянной зоной, пользуется электронным испарителем. Со слов матери, в течение последнего времени ребенка беспокоили катаральные явления. Пациентка ингалировала КДБА – сальбутамол, бесконтрольное количество раз в течение дня, баллончик препарата заканчивался за 2–3 дня. Сальбутамол принимался пациенткой самостоятельно, без назначения врача.

В настоящее время ухудшение в течение дня на работе пациентка отмечала затруднение дыхания, купировала приемом сальбутамола. Вечером того же дня, придя с работы, мать обнаружила дочь в состоянии выраженной дыхательной недостаточности, которое характеризовалось спутанностью сознания, цианозом, дистанционными хрипами, в руках ребенка был аэрозольный ингалятор сальбутамол. До приезда СМП самостоятельно было введено 8 мг дексаметазона внутримышечно. СМП, после оказания помощи (перевод пациентки на ИВЛ с введением в состояние медикаментозного сна, внутривенным вливанием растворов с дексаметазоном) экстренно госпитализировала пациентку в ЦРБ.

В ЦРБ после проведения лабораторно-инструментальных обследований выставлен диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, приступный период, статусное течение ДНЗ. Соп.: Кома 1. Осложнение: гипоксическое поражение центральной нервной системы, тяжелой степени.

Аллергологический анамнез: у ребенка при контакте с кошкой отмечается заложенность носа, зуд глаз. Дома имеется собака.

При поступлении объективно: состояние крайне тяжелое, медикаментозная седация; дыхание – с помощью аппарата ИВЛ в принудительном режиме, FiO₂ – 40%, SpO₂ ≤ 92%. Рост – 166 см, масса тела – 57 кг, индекс массы тела – 20,69. Термометрия – 36,5 °С, частота сердечных сокращений – 115 уд/мин, артериальное давление – 117/69 мм рт. ст.

Имеется умеренное раздутие кожи в области шеи, надключичной области, при пальпации крепитация. Аускультативно дыхание ослабленное по всем полям, справа резко ослабленное, участки «немого» легкого. Предварительный диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, приступный период, статусное течение

ДНЗ. Соп.: Кома 1. Осложнение: гипоксическое поражение центральной нервной системы, тяжелой степени. Правосторонний пневмоторакс? Ателектаз легкого справа?

Инструментальное и лабораторное обследование: по данным клинического анализа крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз $30,4 \times 10^9/\text{л}$ (4–12). С целью оценки степени тяжести дыхательной недостаточности проведено исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови, выявлен некомпенсированный ацидоз. По данным биохимического анализа крови отмечалась гипопроотеинемия, гиперурикемия, гипергликемия. Пациенту проводилось определение уровня общего иммуноглобулина Е в крови, который составил 361 МЕ/мл (0–100), что подтверждает наличие аллергического воспаления, требующего дальнейшего проведения регулярной противовоспалительной терапии. На островоспалительную реакцию системы иммунитета также указывает повышение С-реактивного белка – 10,07 мг/л (0–5).

Проведено бактериологическое исследование мокроты с определением антибиотикочувствительности, по результатам которого была назначена антибактериальная терапия.

По данным бронхоскопии выявлен диффузный слизисто-гнойный бронхит.

По данным КТ органов грудной клетки: правосторонняя верхнедолевая пневмония, субтотальный ателектаз верхней доли правого легкого; очаговое уплотнение легочной ткани в S1+2 левого легкого; пневмоторакс правого легкого; пневмомедиастинум; эмфизема мягких тканей шеи, груди; пневмоторакс.

С учетом тяжести состояния проведена телемедицинская консультация Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Клинический диагноз: бронхиальная астма, персистирующая, обострение тяжелой степени; астматический статус.

Осложнение: правосторонняя верхнедолевая пневмония, субтотальный ателектаз верхней доли правого легкого; пневмоторакс правого легкого; пневмомедиастинум; эмфизема мягких тканей шеи, груди; пневмоторакс; состояние после дренирования правой плевральной полости; гипоксическое поражение головного мозга.

Лечение: проведено дренирование переднего средостения; дренирование плевральной полости справа; ингаляционное введение кислорода, зондовое кормление, системная глюкокортикостероидная терапия, рекомендованная для лечения тяжелого обострения БА (дексаметазон в эквивалентной дозе по преднизолону из расчета 2 мг на кг массы тела в сутки), с последующим изменением дозы до 1 мг на кг в сутки до полного купирования обострения; отмену системных глюкокортикостероидов проводили на фоне назначения ИГКС – суспензия будесонида в дозе 2000 мкг 2 раза в сутки, ингаляционный бронхолитический препарат ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом в дозе по 20 капель 4 раза в сутки через небулайзер ежедневно. Учитывая

наличие четких указаний на бактериальную инфекцию, проведена системная антибактериальная терапия (цефепим, амикацин, линезолид в соответствии с ТКФС), назначена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности. Длительная стероидная терапия в высоких дозах обосновала назначение гастропротектора (омепразол 20 мг 2 раза в сутки).

С целью наблюдения до разрешения подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума находилась в отделении хирургии. В дальнейшем с целью подбора базисной терапии переведена в отделение аллергологии.

На второй неделе госпитализации проведена спирография, в качестве исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей, и было выявлено легкое снижение проходимости дыхательных путей по обструктивному типу. Показатели жизненной емкости легких в норме.

Выписана через 20 дней в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, аллерголога по месту жительства.

Длительное отсутствие адекватной терапии БА, неблагоприятные жилищные условия, отсутствие проведения диспансерного наблюдения у аллерголога привели к развитию у пациентки в клиническом случае 1 осложнений заболевания. Пациентка П. постоянно пользовалась препаратом неотложной помощи ДДАХ ипратропия бромид + КДБА фенотерол 0,25 мг/мл+0,5 мг/мл, многократно превышая режим дозирования. Возник феномен «down-регуляции» β_2 -адренорецепторов, усиливающий аллергические и провоспалительные реакции.

В патогенезе астматического статуса у пациентки М. в клиническом случае 2 важное значение имеет функциональная блокада β_2 -адренорецепторов, которые отвечают за расслабление мышечных клеток в стенке бронхов. Работа β_2 -адренорецепторов нарушается при приеме слишком больших доз бронхорасширяющих препаратов – расслабляются бронхи и увеличивается объем воздуха, попадающий в легкие. Этот известный механизм задержки воздуха в альвеолах называется «воздушная ловушка» и сопровождается развитием острой легочной эмфиземы. Общий объем легких возрастает, и газообмен прогрессивно ухудшается [1, 32]. Расширение альвеол может достигать крайней степени и сопровождаться их повреждением – разрывом с образованием пневмоторакса, эмфиземы средостения и подкожной клетчатки и даже пневмоперитонеума, что наблюдалось в клиническом случае 2.

Перед аллергологами, пульмонологами и педиатрами эксперты GINA поставили главную задачу – контроль БА и минимизация обострений. К факторам риска развития обострений относятся плохая приверженность терапии, чрезмерное использование КДБА, психологические проблемы детей и внешние воздействия, такие как курение и воздействие аллергена [32]. Анализируя данные клинические случаи, можно выделить следующие причины потери контроля над течением заболевания и развития тяжелых последствий: отсутствие

диспансерного наблюдения у педиатра и аллерголога, отсутствие адекватной базисной длительной и систематической терапии вследствие низкого комплаенса, бесконтрольный прием КДБА сальбутамола без назначения врача, несоблюдение элиминационного режима (работа в кафе с калянной зоной в постоянном контакте с аэрополлютантами).

В клинической практике у детей с БА необходимо учитывать многообразное фармакологическое действие β_2 -агонистов на организм и рекомендовать их безопасное использование. Доступные короткодействующие β_2 -агонисты являются препаратами для снятия острого бронхоспазма, но в соответствии с последними рекомендациями, данную группу лекарственных средств предпочтительно использовать с низкими дозами ИГКС, а не применять самостоятельно для ежедневной терапии астмы, с точки зрения безопасности. Частое регулярное применение ингаляционных КДБА сопровождается развитием толерантности, и пациенты не получают ожидаемый фармакологический ответ, при этом возрастает частота нежелательных побочных эффектов. Индивидуальную вариабельность ответа на β_2 -агонисты, как показали многие исследователи, связывают с генетическим полиморфизмом генов. Это

важно учитывать в настоящее время для персонализированной терапии пациентов с БА.

Выводы

Таким образом, можно выделить следующие факторы, влияющие на безопасность применения β_2 -адреномиметиков:

- нарушение режима дозирования (злоупотребление сальбутамолом);
- отсутствие базисной терапии (комбинированной схемы β_2 -агонист+ИГКС);
- низкая комплаентность пациента;
- влияние аэрополлютантов (несоблюдение элиминационного режима);
- индивидуальные генетические особенности адренорецепторов (полиморфизм генов).

Всем пациентам с БА рекомендуется уменьшить воздействие факторов/триггеров риска, повысить приверженность к лечению, что позволит улучшить контроль над астмой, избежать осложнений терапии и снизить потребность в лекарственных препаратах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения. *Астма и аллергия*. 2019;3:3-7.
Terekhov D.V. Severe non-allergic bronchial asthma: characteristics of the phenotype and treatment features. *Asthma and allergy*. 2019;3:3-7 (in Russian).
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
4. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 (in Russian).
5. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019;20(1):183. DOI: 10.1186/s12931-019-1159-y
6. DynaMed. Beta-2 Agonist Toxicity – Emergency Management. EBSCO Information Services.
7. Abosamak NR, Shahin MH. Beta2 Receptor Agonists and Antagonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls.
8. Tester AA, Logan S, Pollock L, McKie A. Clenbuterol: a new toxic substance in paediatrics. *BMJ Case Rep* 2020;13(3):e233180. DOI: 10.1136/bcr-2019-233180
9. Lan K, Saheba A, Mathew P. Low Dose Clenbuterol Toxicity: Case Report and Review of Literature. *HCA Health J Med* 2020;1(4):201-4. DOI: 10.36518/2689-0216.1086
10. Sharif Z, Al-Alawi M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2017224090. DOI: 10.1136/bcr-2017-224090
11. Phoophiboon V, Singhagowinta P, Boonkaya S, Sriprasart T. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. *BMC Pulmonary Medicine* 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12890-021-01404-x
12. Баранова И.А. В2-агонисты при бронхиальной астме: вопросы эффективности и безопасности. *Практическая пульмонология*. 2007;3:29-33.
Baranova I.A. В2-agonists in bronchial asthma: questions of effectiveness and safety. *Practical pulmonology*. 2007;3:29-33 (in Russian).
13. Молостова Т.Н. Генетические различия 2-адренорецепторов и их клиническое значение. *Практическая пульмонология*. 2017;2:63-71.
Molostova T.N. Genetic differences of 2-adrenoceptors and their clinical significance. *Practical pulmonology*. 2017;2:63-71 (in Russian).
14. Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Кофиади И.А., Курбачева О.М. Роль генетических полиморфизмов β_2 -адренорецептора в фармакологическом ответе на терапию бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(1):13-22. DOI: 10.36691/RJA16
Pavlova K.S., Mdinaradze D.S., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. The role of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor in the pharmacological response to the therapy of bronchial asthma. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(1):13-22. DOI: 10.36691/RJA16 (in Russian).
15. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В. и др. Полиморфизм гена β_2 -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(3):35-9.
Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Zhurkova N.V. et al. β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism and effectiveness of broncholytic therapy in children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(3):35-9 (in Russian).
16. Warraich S, Bush A, Levy ML, Fleming L. Regular (up to 10 puffs 4-hourly) inhaled salbutamol should be prescribed at discharge after an asthma attack: myth or maxim? *Breathe (Sheff)* 2023;19(3):230054. DOI: 10.1183/20734735.0054-2023
17. Al Zaabi A, Busaidi N, Al Mutairy S et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma symptom control: results from five Middle Eastern countries included in the SABINA International (III) study. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(7):833-47. DOI: 10.1080/17476348.2022.2099841

18. Montero-Arias F, Garcia JCH, Gallego MP et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma* 2023;60(3):574-87. DOI: 10.1080/02770903.2022.2082305
19. Khattab A, Madkour A, Ambaram A et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the African cohort of the SABINA III study. *Curr Med Res Opin* 2022;38(11):1983-95. DOI: 10.1080/03007995.2022.2100649
20. de Las Vecillas L, Quirce S. Landscape of short-acting beta-agonists (SABA) overuse in Europe. *Clin Exp Allergy* 2023;53(2):132-44. DOI: 10.1111/cea.14250
21. Wang HC, Djajalaksana S, Sharma L et al. Evaluation of short-acting Beta-2-agonist prescriptions and associated clinical outcomes: Findings from the SABA use IN Asthma (SABINA) study in Asia. *World Allergy Organ J* 2023;16;16(10):100823. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100823
22. Bateman ED, Price DB, Wang HC et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J* 2022;59(5):2101402. DOI: 10.1183/13993003.01402-2021
23. Al-Jahdali H, Wali S, Albanna AS et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists among patients with asthma in Saudi Arabia: Results from the SABINA III cohort study. *Clin Respir J* 2022;16(12):812-25. DOI: 10.1111/crj.13553
24. Yorgancıođlu A, Aksu K, Naycı SA et al. Short-acting β_2 -agonist prescription patterns in patients with asthma in Turkey: results from SABINA III. *BMC Pulm Med* 2022;22(1):216. DOI: 10.1186/s12890-022-02008-9
25. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(9):2297-309.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.047
26. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019
27. Vähätalo I, Lehtimäki L, Tuomisto LE et al. Long-Term Use of Short-Acting β_2 -Agonists in Patients With Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(8):2074-83.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.027
28. Amin S, Soliman M, McIvor A et al. Usage Patterns of Short-Acting β_2 -Agonists and Inhaled Corticosteroids in Asthma: A Targeted Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2556-2564.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.013
29. Lobuteva L, Lobuteva A, Zakharova O et al. The modern Russian pharmaceutical market: consumer attitudes towards distance retailing of medicines. *BMC Health Serv Res* 2022;22(1):582. DOI: 10.1186/s12913-022-07991-7
30. Loh ZC, Hussain R, Balan S et al. Perceptions, attitudes, and behaviors of asthma patients towards the use of short-acting β_2 -agonists: A systematic review. *PLoS One* 2023;18(4):e0283876. DOI: 10.1371/journal.pone.0283876
31. Loh ZC, Hussain R, Ong SC et al. Over-the-counter use of short-acting beta-2 agonists: a systematic review. *J Pharm Policy Pract* 2023;16(1):119. DOI: 10.1186/s40545-023-00627-z
32. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
- Chuchalyn A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Bronchial asthma: federal clinical recommendations for diagnosis and treatment. *Pulmonology*. 2022;32(3):393-447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Биккина Гузель Минираисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: bikkinina.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0116-5128

Макарова Гульназ Ульфатовна – канд. мед. наук, зав. отд. нием аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», гл. внештатный детский аллерголог Минздрава Республики Башкортостан, доц. каф. педиатрии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: makgulnaz@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9242-1624

Тюшевских Яна Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5073-1766

Собянина Екатерина Олеговна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4963-5114

Нарынбаева Илюза Исмагиловна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i.mag1991@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9233-1511

Гатиятуллин Радик Фидагевич – д-р мед. наук, гл. детский пульмонолог Минздрава Республики Башкортостан, проф. каф. госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: radikfidagi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2914-8290

Хаматханова Юлия Наилевна – аллерголог-иммунолог, врач отд-ния аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница». E-mail: Mustafina-y@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7354-2367

Шамшеева Олеся Владимировна – аллерголог-иммунолог, врач отделения аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница». E-mail: vasilolesya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9899-7928

Поступила в редакцию: 16.01.2025

Поступила после рецензирования: 22.01.2025

Принята к публикации: 23.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Guzel M. Bikkinina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: bikkinina.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0116-5128

Gulnaz U. Makarova – Cand. Sci. (Med.), Republican Children's Clinical Hospital, Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: makgulnaz@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9242-1624

Yana A. Tyushevskikh – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5073-1766

Ekaterina O. Sobyagina – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4963-5114

Ilyuzha I. Narynbaeva – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: i.mag1991@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9233-1511

Radik F. Gatiyatullin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: radikfidagi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2914-8290

Yulia N. Khamatkhanova – Allergist-immunologist, Republican Children's Clinical Hospital. E-mail: Mustafina-y@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7354-2367

Olesya V. Shamsheeva – Allergist-immunologist, Republican Children's Clinical Hospital. E-mail: vasilolesya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9899-7928

Received: 16.01.2025

Revised: 22.01.2025

Accepted: 23.01.2025



Клинический случай синдрома Маделунга

А.В. Сerezhkina, А.С. Солдатченков, В.А. Хачатрян✉, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, И.Г. Хмелевская

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия
✉valentina777.ru@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай 17-летнего пациента с синдромом Маделунга. Описаны проведенные анализы, методы диагностики и лечение с последующей реабилитацией.

Ключевые слова: системный липоматоз, синдром Маделунга, доброкачественный симметричный липоматоз.

Для цитирования: Сerezhkina A.V., Soldatenkov A.S., Khachatryan V.A., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Khmelevskaya I.G. Клинический случай синдрома Маделунга. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 121–124. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00560

A clinical case of Madelung syndrome

Alexandra V. Serezhkina, Artem S. Soldatenkov, Valentina A. Khachatryan✉, Natalia S. Razinkova, Tatiana A. Minenkova, Irina G. Khmelevskaya

Kursk State Medical University, Kursk, Russia
✉valentina777.ru@mail.ru

Abstract

In our clinical case we present a review of a 17-year-old patient with Madelung syndrome. The tests performed, diagnostic methods, and treatment with subsequent rehabilitation are described.

Key words: systemic lipomatosis, Madelung syndrome, benign symmetrical lipomatosis.

For citation: Serezhkina A.V., Soldatenkov A.S., Khachatryan V.A., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Khmelevskaya I.G. A clinical case of Madelung syndrome. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 121–124 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00560

Синдром Маделунга является разновидностью наследственного множественного липоматоза, который характеризуется наличием множественных доброкачественных опухолей жировой ткани, называемых липомами, на различных участках тела [1, 2]. Этот синдром обычно проявляется в виде образования больших объемов жировой ткани в области шеи, плеч, туловища, рук и ног, считается довольно редким заболеванием. Заболевание было впервые описано Броди в 1846 г., а впоследствии Маделунг в 1888 г. и Лонуа и Бенсод в 1898 г. охарактеризовали это заболевание. А.В. Малышев и Б.Х. Ли сообщают, что распространенность синдрома составляет 1: 25 тыс. [3–5]. Синдром Маделунга – полиэтиологическое заболевание. К причинам возникновения относят ВИЧ, метаболические нарушения, включая аномальную толерантность к глюкозе, избыточную секрецию инсулина, гиперурикемию, ацидоз почечных канальцев, изменения уровня ферментов печени и аномальную функцию щитовидной железы, надпочечников, гипопаратиреоз и яичек [6–8].

Существуют доказательства генетического компонента возникновения множественного липоматоза в некоторых исследованиях. Е.Л. Соркина и соавт. в своем исследовании выявили, что различные формы наследственных липодистрофий возникают вследствие гетерозиготной мутации R482W в 8 экзоне гена LMNA. Клинические проявления липодистрофии и степень выраженности метаболических нарушений различа-

лись у всех 6 пациентов, однако у всех были выявлены нарушения углеводного обмена [9].

S. Kratz, H.G. Lenard и соавт. в своем исследовании описывают проявления синдрома Маделунга у двух детей: 9-летней девочки и 13-летнего мальчика, с характерными клиническими проявлениями множественного симметричного липоматоза. У девочки наблюдалось сильное ожирение, задержка развития, легкая умственная отсталость, периферическая нейропатия и скрытый гипотиреоз [10]. Кроме того, у нее была повышена концентрация лактата в крови и спинномозговой жидкости, что указывает на митохондриальную дисфункцию. Биохимический анализ мышц показал дефицит комплекса II дыхательной цепи. У мальчика было сильное ожирение, легкая умственная отсталость и инсулинорезистентный сахарный диабет. У обоих детей анализ митохондриального генома не выявил крупных делеций или точечной мутации MERRF 8344 [10].

В настоящее время описано порядка 300 случаев болезни Маделунга, что явно недостаточно для того, чтобы достоверно установить механизм развития патологии [11–16].

Лечение синдрома является в основном симптоматическим, включающее удаление липом, что может быть необходимо из-за большого размера или возможного давления на окружающую ткань и органы. Снижение массы тела может улучшить симптомы, особенно при изолированном липоматозе, но стандартные подходы к

снижению массы тела, включая образ жизни (диета, физические упражнения), фармакологическую терапию и даже бариатрическую хирургию, могут оказаться неэффективными из-за фиброза тканей. Хирургическое вмешательство улучшает качество жизни пациента, предотвращает осложнения, а также обладает косметическим эффектом [17–20].

В нашем клиническом случае представлен обзор синдрома Маделунга у 17-летнего пациента. Описаны проведенные анализы, методы диагностики и лечение с последующей реабилитацией.

Цель исследования – изучение клинического течения и лечения синдрома Маделунга.

Клинический случай

Пациент – 17 лет. При поступлении обратился с жалобами на наличие объемных образований на передней поверхности шеи, задней поверхности шеи, дельтовидных областей с обеих сторон (рис. 1).

Из анамнеза: объемные образования в подкожно-жировой клетчатке появились около 4 лет назад, вначале на задней поверхности шеи, далее на передней поверхности шеи, трапециевидных областях с обеих сторон. Объемные образования увеличивались в размерах, настоящих размеров достигли за последние 3 года. Обследовался амбулаторно. Госпитализирован для планового оперативного лечения. Отмечает частые заболевания ОРВИ. Хронические заболевания отсутствуют.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Масса тела – 82 кг, рост – 172 см. Кожные покровы обычной влажности; телесного цвета; без патологических высыпаний. Отеков нет. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. Давление – 125/75 мм рт. ст. Область сердца без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный, шумов нет. Дыхание везикулярное, выслушивается по всей поверхности грудной клетки, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез без особенностей.

Локальный статус: на передней поверхности шеи в подкожно-жировой клетчатке определяется объемное образование с нечеткими границами, подвижное при пальпации, смещаемое, безболезненное, мягко-эластической консистенции, размерами 10×12×8 см. На задней поверхности шеи в подкожно-жировой клетчатке определяется объемное образование с нечеткими границами, подвижное при пальпации, смещаемое, безболезненное, мягко-эластической консистенции, размерами 30×25×20 см. В области трапециевидной мышцы с обеих сторон симметрично определяются в подкожно-жировой клетчатке объемные образования с нечеткими границами, подвижные при пальпации, смещаемые, безболезненные, мягко-эластической консистенции, размерами 20×16×14 см. Кожа над объемными образованиями не изменена, подвижна.

При лабораторном обследовании выявлен значительных лейкоцитоз; антитела к ВИЧ, HsbAg, Hepatitis C Virus, RW – отрицательный результат.

Рис. 1. Пациент – 17 лет.

Fig. 1. The patient, 17 years old.



Рис. 2. Предположительный операционный разрез.

Fig. 2. Estimated surgical incision.



Основное заболевание: липоматоз шеи, грудной клетки, верхних конечностей.

Магнитно-резонансная томография выявила значительную гипертрофию жировой ткани вокруг шеи и передней грудной стенки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволило оценить уровень инвазии процесса, размеры жировых масс, отношение к соседним структурам. На УЗИ увидели жировые отложения, как гипохогенные образования.

В отделении пациенту показано оперативное вмешательство в плановом порядке в объеме: удаление доброкачественных новообразований подкожно-жировой клетчатки. Пациенту проведена предоперационная подготовка, под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) выполнено оперативное вмешательство в объеме: удаление доброкачественных новообразований подкожно-жировой клетчатки D17.1 под ЭТН. На рис. 2 показан предположительный операционный разрез. В послеоперационном периоде проводилось купирование болевого синдрома.

На фоне проведенного лечения состояние пациента улучшилось. Выписан в удовлетворительном состоянии

после УЗИ-контроля. Послеоперационные раны без признаков воспаления. Дренаж удален. Выписывается со швами.

Рекомендовано – Диета №9. Ограничение физических нагрузок 3 мес. Наблюдение хирурга по месту жительства; перевязки через день. Снять швы у хирурга по месту жительства через 6 дней после операции.

Вывод

Таким образом, вышеописанный клинический случай выявил определенные особенности синдрома Маделунга у детей.

Данный случай может помочь специалистам соответствующего профиля диагностировать данную патологию, выбрать пути лечения, а также ведение пациента. Этиология заболевания до сих пор остается достаточно неясной, но подобные клинические случаи упрощают диагностику и лечение подобных состояний у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Egai A.A., Tentimishev A.E., Normatov R.M., Tyan A.S. Хирургическое лечение множественного симметричного липоматоза (болезнь маделунга), осложненного сдавлением яремных вен с обеих сторон. Преимущества липэктомии перед липосакцией. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2022;(1):5-10.
Egai A.A., Tentimishev A.E., Normatov R.M., Tyan A.S. Surgical treatment of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease) complicated by compression of the jugular veins on both sides. Advantages of lipectomy over liposuction. *Scientific review. Medical sciences.* 2022;(1):5-10 (in Russian).
- Эседов Э.М., Абасова А.С., Мусаева Л.Н., Магомедминова С.Р. Множественный симметричный липоматоз (болезнь Маделунга) в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина.* 2018;96(6):566-8.
Esedov E.M., Abasova A.S., Musayeva L.N., Magomedminova S.R. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease) in the clinic of internal diseases. *Clinical Medicine.* 2018;96(6):566-8 (in Russian).
- Lee Bo Hyun, Lee Young Mann, Park Seong Oh et al. A Case Report of Madelung's Disease. *Arch Plast Surg* 2023;50(5):463-7. DOI: 10.1055/a-2122-6121
- Мальшев А.В. Множественный симметричный липоматоз (болезнь Маделунга): клинические наблюдения. *Медицинская визуализация.* 2014;(3):59-68.
Malyshev A.V. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease): clinical observations. *Medical imaging.* 2014;(3):59-68 (in Russian).
- Шакирова А.З., Ахтямов Р.Ф. Множественный симметричный липоматоз (синдром/болезнь Маделунга) и возможность внезапной смерти. В кн.: Актуальные вопросы судебной медицины и права: сборник научно-практических статей. ГАУЗ Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы министерства здравоохранения Республики Татарстан. 2022; (Выпуск 13). Казань, 2022. С. 110-118.
Shakirova A.Z., Akhtyamov R.F. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung syndrome/disease) and the possibility of sudden death. In: Topical issues of forensic medicine and law: a collection of scientific and practical articles. The Republican Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 2022; (Issue 13). Kazan, 2022. Pp. 110-118 (in Russian).
- Захарычева Т.А., Жилина М.А., Широкова А.С. и др. О неврологических проявлениях болезни Маделунга. Клинические наблюдения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2022;(11):15-8.
Zakharycheva T.A., Zhilina M.A., Shirokova A.S. et al. About neurological manifestations of Madelung's disease. Clinical observations. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2022;(11):15-8 (in Russian).
- Забродин В.В., Тарасова Е.В., Коновалов О.Г., Забродин Е.В. Множественный симметричный липоматоз. Болезнь Маделунга (наблюдение из практики). *Медицинский вестник МВД.* 2018;97(6):30-6.
Zabrodin V.V., Tarasova E.V., Kononov O.G., Zabrodin E.V. Multiple symmetrical lipomatosis. Madelung's disease (an observation from practice). *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2018;97(6):30-6 (in Russian).
- Шевк М., Ситарз Р., Мороз Н. и др. Болезнь Маделунга – прогрессирующее, избыточное и симметричное отложение жировой ткани в подкожном слое: клинический случай и обзор литературы. *Метаболический синдром диабета.* 2018;(11):819-25.
Shevk M., Sitarz R., Moroz N. et al. Madelung's disease is a progressive, excessive and symmetrical deposition of adipose tissue in the subcutaneous layer: a clinical case and a literature review. *Metabolic Diabetes Syndrome.* 2018;(11):819-25 (in Russian).
- Соркина Е.Л., Тюльпаков А.Н. Молекулярно-генетические характеристики наследственных липодистрофий и липоатрофического диабета в российской популяции. Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса, Москва, 24–28 февраля 2015 года. М., 2015.
Sorokina E.L., Tulpakov A.N. Molecular and genetic characteristics of hereditary lipodystrophy and lipotrophic diabetes in the Russian population. Diabetes mellitus in the 21st century – a time of joining forces: Collection of abstracts of the VII All-Russian Diabetological Congress, Moscow, February 24–28, 2015. Moscow, 2015 (in Russian).
- Kratz C, Lenard HG, Ruzicka T, Gartner J. Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;(4):63-7.
- Сердюк Н.Б., Куценко Ю.А., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Случай семейного множественного симметричного липоматоза (болезнь Маделунга) в сочетании с полиневропатией. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2018;(1):113-5.
Serdyuk N.B., Kutsenko Yu.A., Proskokova T.N., Khelemsky A.M. A case of familial multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease) in combination with polyneuropathy. *Far Eastern Medical Journal.* 2018;(1):113-5 (in Russian).
- Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-Gonzalez I et al. Madelung's disease: comorbidities, fatty mass distribution, and response to treatment of 22 patients. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:409-16.
- Nounla J, Rolle U, Grafe G, Kraling K. Benign symmetric lipomatosis with myelomeningocele in an adolescent: An uncommon association-case report. *J Pediatr Surg* 2001;36(7):13. DOI: 10.1053/jpsu.2001.24776.
- Скворцов В.В., Павлов В.К., Должанский О.В. Синдром Деркума (липоматоз). *Главврач.* 2019;(1):67-73.
Skvortsov V.V., Pavlov V.K., Dolzhansky O.V. Derkum syndrome (lipomatosis). *The Head Doctor.* 2019;(1):67-73 (in Russian).
- Dupuis H, Lemaitre M, Jannin A et al. Lipomatosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024;85(3):231-247.
- Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. *Архив внутренней медицины.* 2022;(2):93-103.
Mustafin R.N. Clinical masks of neurofibromatosis type 1. *Archive of Internal Medicine.* 2022;(2):93-103 (in Russian).
- Иванова Ю.С., Орлова Ю.Ю. Болезнь Маделунга. В кн.: Методы профилактики и лечения заболеваний ЛОР-органов: материалы научно-практической конференции, Чебоксары, 24 марта 2022 года. Чебоксары: Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 2022. С. 74–81.
Ivanova Yu.S., Orlova Yu.Yu. Madelung's disease. In: Methods of prevention and treatment of diseases of ENT organs: proceedings of a scientific and practical conference, Cheboksary, March 24, 2022. Cheboksary: Ulyanov Chuvash State University, 2022. Pp. 74–81. (in Russian).

18. Chan N, Shin H, Kim J, Yun K. Madelung case report. *Traumatic Brain Surgery* 2020.;21(5):305-8.
19. Батюшин М.М., Пасечник А.В., Садовнича Н.А. Множественный липоматоз (болезнь Маделунга) и поражение почек. Два клинических случая. *Нефрология*. 2013;(5):89-95.
- Batyushin M.M., Pasechnik A.V., Sadovnichaya N.A. Multiple lipomatosis (Madelung's disease) and kidney damage. Two clinical cases. *Nephrology*. 2013;(5):89-95 (in Russian).
20. Mevio E, Sbrocca M, Mullace M et al. Multiple Symmetric Lipomatosis: A Review of 3 Cases. *Case Rep Otolaryngol* 2012;ID: 910526.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Серезжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alexandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Солдатченков Артем Сергеевич – студент 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: soldatchenkov03@mail.ru; ORCID: 0009-0008-0650-0539

Хачатрян Валентина Артуровна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: valentina777.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7134-1959

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

Хмелевская Ирина Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

Поступила в редакцию: 30.10.2024

Поступила после рецензирования: 15.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Serezhkina – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: alexandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Artem S. Soldatenkov – Student, Kursk State Medical University. E-mail: soldatchenkov03@mail.ru; ORCID: 0009-0008-0650-0539

Valentina A. Khachatryan – Student, Kursk State Medical University. E-mail: valentina777.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7134-1959

Natalia S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

Tatiana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Irina G. Khmelevskaya – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Kursk State Medical University. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

Received: 30.10.2024

Revised: 15.11.2024

Accepted: 21.11.2024



Обзор

Ожирение: пролиферативные риски и возможности их преодоления

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

Ожирение по-прежнему остается глобальной и наиболее актуальной проблемой мировой системы здравоохранения. Экспоненциальный рост заболеваемости во всем мире побудил Всемирную организацию здравоохранения объявить ожирение глобальной неинфекционной пандемией XXI в. За последние несколько десятилетий в мире произошло стремительное повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения, которые неизбежно ассоциированы с повышением канцерогенных рисков, включая пролиферативные болезни (гиперплазию) и рак эндометрия. Современные эпидемиологические данные демонстрируют наличие прочных связей между ожирением и гиперплазией эндометрия, которые по многим параметрам (в частности, патогенетическим) являются ассоциированными клиническими состояниями. В статье рассмотрены патогенетические ассоциации между ожирением и гиперплазией эндометрия, а также представлены современные стратегии их преодоления на основе национальных и новых международных гайдлайнов (2025 г.).

Ключевые слова: ожирение, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, семаглутид.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Ожирение: пролиферативные риски и возможности их преодоления. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 125–131. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00561

Review

Obesity: proliferative risk and the possibility of overcoming it

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

Obesity still remains a global and most urgent problem of the world's public health system. Exponential growth of incidence all over the world has encouraged the World Health Organization (WHO) to declare that obesity is a global non-communicable pandemic of the 21st century. In the recent decades, a rapid increase in the prevalence of overweight and obesity that are inevitably associated with carcinogenic risk, including proliferative disorders (hyperplasia) and endometrial cancer, is reported globally.

The today's epidemiological data demonstrate that there is a strong correlation between obesity and endometrial hyperplasia (EH), which represent the associated clinical conditions based on many parameters (specifically, pathogenetic). The paper reports pathogenetic associations between obesity and EH, as well as modern strategies to overcome those based on the national and new international guidelines (2025).

Keywords: obesity, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, semaglutide.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Obesity: proliferative risk and the possibility of overcoming it. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 125–131 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00561

«Стихийные бедствия» ожирения в XXI в.

За последние несколько столетий мир столкнулся с рядом пандемий, под которыми, прежде всего, подразумеваются инфекционные заболевания, имеющие стремительный характер распространения и высокую летальность. Казалось бы, последней из этих пандемий стала коронавирусная инфекция, внесшая существенные коррективы в работу мировой системы здравоохранения и создавшая неблагоприятный коморбидный фон, в том числе в репродуктивной медицине. Однако «история» на этом не закончилась, поскольку с начала XXI в. мир захлестнула неинфекционная пандемия ожирения, которая с каждым годом затрагивает все больше людей.

Много веков назад ожирение считалось болезнью богачей/королей (так исторически называли подагру),

поскольку лишь данная социальная каста обладала ресурсами для высококалорийного и разнообразного питания на фоне малоподвижного образа жизни, но со времени многое изменилось. Ярким отражением указанной нозологии является гениальное произведение великого русского художника Бориса Кустодиева «Купчиха за чаем» – картина, написанная им в 1918 г., где изображена пышная, белотелая, румяная, голубоглазая и русоволосая молодая женщина, в общем, довольная и веселая купчиха, вальяжно сидящая за столом на балконе своего особняка. Еще одним знаменитым художником, воспевающим красоту пышнотелых женщин, является Питер Пауль Рубенс – основоположник искусства барокко. Знаменитая «рубенсовская женщина» долгое время являлась эталоном женской красоты и эстетики, поскольку отражала величие и совершенство

пышных форм. Однако в настоящее время парадигма сосуществования здоровья и красоты существенно изменилась, а пышные формы сегодня уже не являются отражением здоровья женщины фертильного возраста.

Действительно, полки продуктовых магазинов буквально «трещат» от разнообразия товаров, однако большинство из них, увы, не несет никакой пользы и содержит большое количество углеводов и рафинированных жиров. И данный факт является большой проблемой, но проблемой не всей... Физиологический ресурс человеческого организма все равно бы смог «переработать» порой избыточные и «пустые» калории, но лишь при должной физической нагрузке и наличии условий для траты этой энергии. Однако реалии современной жизни таковы, что абсолютное большинство людей ввиду тотальной индустриализации и цифровизации мира ведут сугубо сидячий образ жизни, что в совокупности с неправильным питанием и привело к «господству ожирения» в обществе XXI в., что также подтверждается результатами опубликованных научных исследований [1]. И как бы это прискорбно не звучало, но теперь «нам» (всем клиницистам!) приходится бороться с тем, что «мы» сами и создали.

Между тем, с позиции новых воззрений ожирение дефинируется как хроническое, часто рецидивирующее заболевание с многочисленными метаболическими, сердечно-сосудистыми, тромботическими, канцерогенными, физическими и психосоциальными осложнениями [1].

Согласно современным данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), глобальная распространенность ожирения в мире среди взрослых людей достигает 60%, т.е. больше половины населения планеты Земля нездоровы и имеют исходно высокие риски реализации общесоматических и онкологических заболеваний [2]. При этом наиболее показательными оказались данные, опубликованные недавно в журнале *Lancet*, полученные в ходе изучения более чем 222 млн человек по всему миру. Так, авторами было выявлено, что распространенность ожирения существенно варьирует от региона к региону и в Российской Федерации, в частности, достигает 25%, а в Соединенных Штатах и во все 44% [3]. Однако наиболее интересным фактом остается повышение заболеваемости ожирением более чем в 2 раза в период с 1975 по 2016 г., что также обусловлено изменением образа жизни современного человека [4]. Таким образом, каждый 2-й или 3-й человек на планете Земля имеет избыточную массу тела или ожирение и является потенциальным кандидатом на развитие ряда неблагоприятных исходов.

Вместе с тем наиболее интересным вопросом является значение ожирения в современной репродуктивной медицине, ответ на который каждый раз упоминается в десятках работ, опубликованных в мировой научной библиотеке. В настоящее время доказано, что наличие ожирения у пациенток ассоциировано с развитием ряда акушерских осложнений, включая повышение риска гипертензивных расстройств во время бере-

менности, преждевременные роды, послеродовые осложнения (в том числе кровотечения и инфекционно-воспалительные заболевания), а также более высокую вероятность кесарева сечения с неблагоприятными перинатальными исходами [5–7]. Но если в современном акушерстве эти риски могут «варьировать», то в гинекологической практике все более однозначно: **ожирение напрямую ассоциировано с повышением риска реализации пролиферативных/канцерогенных заболеваний эндометрия**. В этой связи необходимо рассмотреть патогенетические ассоциации ожирения и гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также отметить современные подходы к лечению данной нозологии в когорте пациенток с избыточной массой тела или ожирением [6].

Ожирение и пролиферативные заболевания эндометрия – расставляем эпидемиологические и патогенетические акценты

Принципиально важно понимать, что ожирение – это хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, ассоциированное с системным воспалением и повышением риска реализации ряда соматических и канцерогенных нозологий. Хорошо известны ассоциации ожирения с развитием эндокринно-метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как его гинекологические последствия нередко остаются в стороне. В настоящее время доказано, что 4–8% случаев всех онкологических заболеваний ассоциированы с ожирением. Более того, было выявлено, что 40% всех злокачественных новообразований в США были связаны с наличием избыточной массы тела или ожирения, при этом риск реализации рака эндометрия у пациенток, страдающих морбидным ожирением, повышается в 7 раз [8].

Однако наиболее интересным является изменение структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, произошедшее за последнее десятилетие. Безусловно, речь идет о перемещении рака эндометрия на 2-е место, что обусловлено стремительным распространением ожирения. Однако, как правило, ожирение «приходит» не одно, а вместе с другими заболеваниями, включая артериальную гипертензию и сахарный диабет, а наличие у пациентки триады Бохмана с высокой долей вероятности свидетельствует о пролиферативном заболевании эндометрия – гиперплазия или рак (наличие только ожирения и сахарного диабета повышает риск развития эндометриального рака на 72%) [9]. Справедливости ради следует отметить, что столь стремительное повышение заболеваемости раком эндометрия также ассоциировано с увеличением распространенности ожирения в мире, динамика которого отмечена выше: только в РФ с 2004 г. частота рака эндометрия увеличилась на 62,5%, а заболеваемость возросла на 57,9% [10].

Однако наибольший интерес с легитимной позиции врача акушера-гинеколога представляет ГЭ, характери-

зующаяся увеличением толщины эндометриального компартмента, а также увеличением соотношения желез и стромы ткани [11]. ГЭ по своей патоморфологической сути является процессом условно обратимым и «подвластным» консервативным/другим стратегиям лечения (хотя и не всегда), в то время как рак тела матки является следствием, требующим проведения радикальных вмешательств. Важно отметить, что стратифицирующие системы ГЭ несколько раз были пересмотрены, и лишь в 2014 г. ВОЗ было принято решение классифицировать ГЭ лишь на два варианта: без атипии и с атипией клеток эндометриального компартмента. При этом необходимо помнить, что эти две формы «таят за собой кардинально разную суть», обусловленную риском малигнизации, который при ГЭ без атипии составляет всего 1–3% (не превышает 5%), а при атипичной ГЭ достигает от 30% до 60% [12]. Исходя из этого, тактика лечения ГЭ в зависимости от наличия или отсутствия атипии будет кардинально различаться.

Вместе с тем наиболее интересным вопросом остаются патогенетические механизмы эндометриальной гиперплазии на фоне ожирения. Важно отметить, что «локальный» пусковой механизм данного патологического состояния является универсальным и представлен избыточным влиянием эстрогенов на пролиферативный потенциал эндометрия. В настоящее время доказано, что **жировая ткань является полноценным/автономным/универсальным эндокринным органом**, а увеличение ее объема напрямую ассоциировано с повышением так называемого «внегонадного» синтеза эстрогенов. Более того, увеличение объема жировой клетчатки приводит к снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению фракции неконъюгированных стероидов, включая эстрогены. Избыточное воздействие эстрогенов путем модуляции сигналов через α -подтип эстрогеновых рецепторов приводит к развитию дисбаланса пролиферации/апоптозов и развитию эндометриальной гиперплазии [13–15]. Вместе с тем немаловажную роль играют и другие потенцирующие механизмы аномальной пролиферации на фоне ожирения, одним из которых является повышение экспрессии трансформирующего и инсулиноподобного факторов роста. Первый, в свою очередь, реализует пролиферативный эффект через активацию сигнальных путей NF- κ B и JAK/STAT, а инсулиноподобный фактор роста выступает активатором внутриклеточных протеинкиназных путей (PI3K и MAPK) и супрессором протеина p53 и также реализует митогенный и антиапоптотический эффекты [13–15].

Нельзя не отметить особую роль генерализованного хронического воспаления (**вялотекущего и низкоинтенсивного!**) на фоне ожирения. В настоящее время доказано, что адипоциты при ожирении приобретают особый морфофункциональный макрофагоподобный фенотип и активно продуцируют фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые также через активацию сигнальных путей NF- κ B,

JAK/STAT (у ФНО) и JAK/STAT1 и STAT3 (у ИЛ-6) оказывают митогенный, ангиогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты [13–15]. Важным фактором патогенеза эндометриальной гиперплазии также является повышение концентрации лептина, который активирует экспрессию ФНО- α (см. выше) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), активирующего локальный неангиогенез и пролиферативный потенциал клеточного пула эндометрия [13].

Таким образом, важно резюмировать, что **патогенетический каскад аномальной пролиферации клеток эндометрия и реализации эндометриальной гиперплазии у пациенток с ожирением является мультифакториальным и представлен не только классическим механизмом гиперэстрогении на фоне дефицита прогестерона**, но и рядом вспомогательных механизмов, включая активацию провоспалительных адипоцитокинов, неангиогенеза и продуцирования ряда факторов роста.

Современные возможности клинического менеджмента гиперплазии эндометрия на фоне ожирения

Клиницисту важно помнить, что главной особенностью лечения ГЭ у пациенток с ожирением является этапность и комплексность терапии. Безусловно, первым этапом после морфологической верификации эндометриальной гиперплазии является ее лечение (в зависимости от морфологического типа) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [17]. Ключевыми целями медикаментозной терапии ГЭ являются: контроль симптомов аномальных маточных кровотечений, достижение морфологического регресса ГЭ и профилактика ее рецидивов с последующей превенцией канцерогенной трансформации. Однако не менее важным является второй этап клинического менеджмента пациенток данной когорты, который заключается в коррекции массы тела пациентки на фоне терапевтической модификации образа жизни. В настоящее время доказано, что распространенность рецидивов ГЭ после 6 мес медикаментозной терапии с использованием гестагенов у пациенток с ожирением через 2 года достигает 40% [16]. В этой связи особую актуальность в комплексной терапии ГЭ и профилактике ее рецидивирования является коррекция массы тела / комплексная терапия ожирения. Исходя из всего сказанного, будут рассмотрены основные подходы к комплексному лечению ГЭ на фоне ожирения на основе отечественных и международных рекомендаций.

Первый этап – лечение гиперплазии эндометрия

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024), после морфологической верификации диагноза «гиперплазия эндометрия без атипии» в качестве медикаментозной терапии с высокой степенью доказательности (эффективностью и безопасностью!), рекомендуется использова-

ние локальных или пероральных форм прогестагенов [17].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и международному гайдлайну ACOG (2023), предпочтительным методом лечения ГЭ с атипией является хирургический в объеме гистерэктомии с сальпингэктомией или гистерэктомии с придатками (определяется индивидуально). При этом у пациенток репродуктивного возраста, желающих реализовать репродуктивную функцию или отказавшихся от операции, после проведения врачебной комиссии возможна консервативная терапия с использованием левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) или пероральных гестагенов в непрерывном режиме с динамической патоморфологической оценкой биоптатов эндометрия каждые 3 мес.

Вместе с тем для женщин, реализовавших свою репродуктивную функцию, а также для пациенток в перименопаузе оперативное лечение является единственным рекомендованным вариантом лечения атипичной ГЭ [17, 18].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024), 1-й линией терапии ГЭ без атипии является использование ЛНГ-ВМС, на фоне которого частота морфологического регресса достигает 95–100% [17, 19, 20].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024), альтернативой ЛНГ-ВМС при наличии противопоказаний или отказе женщины от ее введения является использование пероральных гестагенов в непрерывном режиме, однако необходимо информировать пациентку о более низкой эффективности и более высокой частоте рецидивов и развития неблагоприятных побочных эффектов за счет системного действия [17, 19].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024), пациенткам с ГЭ без атипии и наличии других заболеваний (миомы матки и/или эндометриоза) в качестве терапии рекомендовано использование агонистов гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) [17].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024), при неэффективности медикаментозной терапии или прогрессировании заболевания рекомендовано хирургическое лечение ГЭ: гистерэктомия, по возможности лапароскопическим доступом, или резекция эндометрия под гистероскопическим контролем (гистерорезектоскопия) [17, 19].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024), установлено, что несмотря на более высокую эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с пероральными гестагенами после отмены 6-месячного курса терапии частота рецидивов в обеих группах через 2 года достигает до 40%. Следует

подчеркнуть, что рецидивы эндометриальной гиперплазии значительно чаще возникают у пациенток с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² [17].

Второй этап – консервативные стратегии лечения ожирения

Вторым этапом клинического менеджмента пациентки с ГЭ на фоне ожирения является коррекция массы тела, основной целью которой является купирование базисных патогенетических механизмов аномальной пролиферации эндометрия и предупреждение рецидивирования заболевания, а также канцерогенной трансформации после терапии. В настоящее время доказано, что наличие ожирения у пациентки после лечения ГЭ или рака эндометрия является важным предиктором рецидивирования заболеваний. Результаты метаанализа 46 исследований продемонстрировали, что наличие ожирения на 28% повышает риск рецидива рака эндометрия [21]. Таким образом, наряду с лечением ГЭ необходима коррекция массы тела для повышения результативности терапии. В этой связи ниже рассмотрены актуальные национальные и международные рекомендации по лечению ожирения. Следует отметить, что к моменту подготовки рукописи данной статьи к публикации не были еще утверждены национальные рекомендации по лечению ожирения (2024 г.) на официальном ресурсе «рубрикатор.ру».

Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), основой лечения ожирения является изменение образа жизни, которое включает здоровое питание, ограничение калоража (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности, для большинства женщин это примерно 1200–1500 ккал в день, а для большинства мужчин – примерно 1500–1800 ккал в день, с учетом исходной массы тела) и адекватную физическую активность (не менее 150 мин аэробной нагрузки в неделю) [22, 23].

Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), пациенткам с ожирением рекомендована поведенческая терапия с целью формирования позитивного здорового образа жизни, что повышает эффективность лечения [22, 23].

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), для эффективного снижения массы тела следует рекомендовать интервенции по рациональному питанию (частые консультации ≥ 16 сеансов за 6 мес), если доступ к таким мерам ограничен, следует рассмотреть альтернативные структурированные программы, предоставляющие поведенческое консультирование (очное или дистанционное) [23].

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), рекомендации по питанию должны быть индивидуальными с учетом предпочтений и потребностей человека в питательных веществах. При этом для снижения массы тела целесообразно использовать индивидуальные планы питания, которые

Результаты клинических испытаний 2,4 мг семаглутида (Велгия) [24] Results of the 2.4 mg semaglutide (Weglia) clinical trial [24].	
Параметр	Результат
Снижение массы тела (абс.)	Масса тела в среднем снизилась на 17,2 кг против 2,7 кг в группе плацебо
Снижение массы тела, %	Масса тела в среднем снизилась на 16,9%
Общая жировая масса, кг	Общая жировая масса в среднем снизилась на 10,4 кг против 1,17 кг в группе плацебо
Масса висцерального жира, кг	Масса висцерального жира в группе семаглутида снизилась на 0,47 кг против 0,03 кг в группе плацебо
Окружность талии, см	Окружность талии уменьшилась на 15,22 см в группе семаглутида против 4,48 см в группе плацебо
Липидный спектр	В ходе 68 нед использования семаглутида отмечалось снижение концентрации общего холестерина (на 4%), триглицеридов (на 24%), свободных жирных кислот (на 19%), ЛПНП (на 4%), а также повышение концентрации ЛПВП (на 5%)
Артериальное давление	Систолическое артериальное давление в среднем снизилось на 7,08 мм рт. ст., а диастолическое – на 2,99 мм рт. ст.
Показатель HOMA-IR	Индекс инсулинорезистентности в ходе использования семаглутида снизился на 28%
Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.	

создают дефицит энергии, независимо от состава макронутриентов (А) [23]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкое распространение рекламы и завышенные ожидания, не доказана эффективность пищевых добавок для лечения ожирения/избыточной массы тела [23].

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), при разработке плана лечения следует учитывать системные, структурные, культурные и социально-экономические факторы, которые могут влиять на рацион питания и выбор продуктов, например доступ к здоровой пище и другие социальные детерминанты здоровья (С) [23].

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), пациентам, достигшим цели по снижению массы тела, рекомендуется контролировать ИМТ, оказывать постоянную поддержку, а также продолжать мероприятия по поддержанию достигнутой массы тела в долгосрочной перспективе (Е) [23].

Эффективные долгосрочные (≥ 1 год) программы по поддержанию массы тела предусматривают ежемесячное общение и поддержку пациентов, включают в себя частый самостоятельный контроль веса (еженедельно или чаще) и другие стратегии (например, ведение дневника питания или использование носимых устройств), а также следует рекомендовать регулярную физическую активность (200–300 мин в неделю) – А [23].

Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), пациенткам при отсутствии эффекта от коррекции образа жизни или при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, рекомендовано назначение фармакотерапии. Основными показаниями для назначения медикаментозной терапии является ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [22, 23].

В настоящее время зарегистрированными в РФ препаратами для лечения ожирения являются орлистат, сибутрамин, а также агонисты глюкагоноподобного

пептида-1 (аГПП-1). Вместе с тем важно отметить, что последняя группа является наиболее инновационной и обладает «метаболическими» преимуществами особенно у пациенток с нарушениями углеводного обмена.

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), наиболее предпочтительной фармакотерапией ожирения являются агонисты рецептора аГПП-1 или двойной глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и аГПП-1 (например, семаглутид или тирзепатид), особенно с учетом их дополнительных преимуществ, не зависящих от массы тела (например, гликемических и кардиометаболических) – А [23].

Фармакотерапия ожирения с использованием аГПП-1, помимо значимого снижения массы тела и улучшения контроля уровня глюкозы, продемонстрировала множество дополнительных преимуществ (снижение выраженности системного воспаления, синдрома обструктивного апноэ сна, а также симптомов, связанных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией) [23].

Справедливости ради необходимо отметить, что недавно в РФ был зарегистрирован первый и единственный аГПП-1 – **семаглутид в дозе 2,4 мг (Велгия)**, легитимным показанием для назначения которого является лечение ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массы тела (ИМТ ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м²) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет или сахарный диабет 2-го типа, высокое артериальное давление (гипертензия), отклонение от нормального уровня липидов (жиров) крови (дислипидемия), нарушения дыхания во время сна (синдром обструктивного апноэ во сне) или сердечно-сосудистые заболевания, в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности (а не сахарного диабета в отличие от других препаратов данной группы).

В настоящее время результаты клинических испытаний (в течение 68 нед) продемонстрировали высокую эффективность в коррекции массы тела, которые мы представили в формате сводной таблицы (см. таблицу).

Кроме того, важно отметить, что использование 2,4 мг семаглутида у пациенток с ожирением способствует нормализации пищевого поведения. Так, согласно результатам исследования М. Friedrichsen и соавт. (2021), было доказано, что использование препарата способствовало уменьшению аппетита и снижению тяги к еде, а также улучшению контроля за приемом пищи и нормализации потребления пищи. В ходе исследования было выявлено, что среднее количество потребляемых калорий снизилось до 1736 ккал в отличие от 2676 ккал в группе плацебо [25].

Вместе с тем в настоящее время доказано, что данный препарат обладает не только высокой эффективностью в контексте коррекции массы тела, но и реализует ряд метаболически-ассоциированных эффектов. Однако следует помнить, что терапию пациенток, страдающих ожирением, и объем медикаментозной терапии ожирения определяет врач-эндокринолог.

Итак, к настоящему времени доказаны и научно обоснованы перспективы для использования агПП-1 у пациенток с ожирением и ассоциированной с ним эндометриальной гиперплазией [26–28].

• **Повышение экспрессии и активация рецепторов ГПП-1.** Рецепторы ГПП-1 могут быть терапевтическими мишенями. Семаглутид связывается с этими рецепторами, активируя сигнальные пути, которые могут ингибировать клеточную пролиферацию и способствовать апоптозу раковых клеток.

• **Активация сигнальных путей. Активация ГПП-1 семаглутидом** запускает путь цАМФ/РКА: стимулирует выработку циклического АМФ (цАМФ), который активирует протеинкиназу А (РКА). Этот каскад имеет решающее значение ингибирования роста и индукцию апоптоза в раковых клетках эндометрия.

• **Модуляция рецепторов стероидных гормонов.** В дополнение к усилению прогестиновой активности, семаглутид, как было показано, усиливает регуляцию экспрессии эстрогеновых рецепторов.

• **Синергический эффект с прогестинами.** Было показано, что семаглутид усиливает действие прогестинов, таких как левоноргестрел.

• **Влияние на жизнеспособность и пролиферацию клеток.** Доклинические исследования показывают, что семаглутид снижает жизнеспособность раковых клеток эндометрия, не вызывая значительной гибели клеток, а скорее подавляя их пролиферацию.

Таким образом, необходимо отметить, что семаглутид (Велгия) является эффективным и патогенетически оправданным методом адъювантной терапии указан-

ной коморбидной нозологии у пациенток с верифицированной ГЭ и ожирением.

Заключение

Исходя из всего вышесказанного, важно резюмировать, что ожирение является глобальной проблемой современной мировой системы здравоохранения. Ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию патологически измененных адипоцитов на окружающие ткани с развитием метаболических, пролиферативных, канцерогенных и психосоциальных последствий для здоровья. Стремительное распространение избыточной массы тела и ожирения среди женщин XXI в. привело к «всплеску» заболеваемости пролиферативными заболеваниями (гиперплазия) и раком эндометрия. Результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют, что ГЭ и ожирение (особенно в сочетании ожирения с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: классическая триада Бохмана) являются ассоциированными заболеваниями, что неизбежно «накладывает отпечаток» на особенности клинического менеджмента пациенток данной когорты. Классические подходы к лечению ГЭ известны, однако наиболее интересным является 2-й этап терапии, который должен идти непрерывно и «параллельно» лечению вышеуказанной нозологии. И данным этапом, безусловно, является терапевтическая модификация образа жизни и коррекция массы тела, которая позволит не только повысить результативность терапии и качество жизни пациенток, но и значимо снизит канцерогенные риски. Сегодня изменилась парадигма лечения ожирения: «от вес-модифицирующей до метаболизм-модифицирующей терапии». В настоящее время в арсенале современного клинициста имеется **инновационный отечественный препарат – агПП-1 – семаглутид 2,4 мг (Велгия)**, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в медикаментозной терапии ожирения, нормализации метаболических показателей. Фармакотерапия, оказывающая многофакторное действие на организм, является приоритетной с учетом сложного многогранного патогенеза ожирения и коморбидной нозологии. Важно отметить, что терапию пациенток, страдающих ожирением, и объем медикаментозной терапии ожирения определяет врач-эндокринолог.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Salerno PR et al. 2024. County-level socio-environmental factors and obesity prevalence in the United States. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. DOI: 10.1101/2023.12.13.23299918
2. World Health Organization, 2022.
3. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 populationrepresentative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
4. Ожирение и избыточная масса тела. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- Obesity and overweight. Information bulletin. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russian).
5. Indarti J et al. Maternal and perinatal outcome of maternal obesity at RSCM in 2014–2019. *Obstetrics and gynecology international*. 2021;2021(1):6039565.
 6. Frolova AI et al. Internal fetal and uterine monitoring in obese patients and maternal obstetrical outcomes. *Am J Obstetric Gynecol MFM* 2021;3(1):100282.
 7. Wang MC et al. Trends in prepregnancy obesity and association with adverse pregnancy outcomes in the United States, 2013 to 2018. *J Am Heart Association* 2021;10(17):e020717.
 8. Pati S, Irfan W, Jameel A et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):485. DOI: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.
 9. Li W, Gu Y, Liu S et al. GLP1R inhibits the progression of endometrial carcinoma through activation of cAMP/PKA pathway. *J Clin Lab Anal* 2022;36(10):e24604. DOI: 10.1002/jcla.24604. PMID: 35989517; PMCID: PMC9551121
 10. Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М. и др. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004–2021 гг. в России и Новокузнецке. *Бюллетень медицинской науки*. 2023;29(1). Sabantsev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M. et al. Endometrial cancer: the dynamics of incidence and prevalence over the period 2004–2021 in Russia and Novokuznetsk. *Bulletin of Medical Science*. 2023;29(1) (in Russian).
 11. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology* 2020;76(1):151–6. DOI: 10.1111/his.13977
 12. Emons G et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015;75(2):135–6.
 13. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell biochemistry and function* 2016;34(8):533–45.
 14. Goodwin PJ, Stambolic V. Impact of the obesity epidemic on cancer. *Annual review of medicine* 2015;66(1):281–96.
 15. Pati S, Irfan W, Jameel A et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):485. DOI: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.
 16. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 2016;123(9):1512–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13763
 17. Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Endometrial hyperplasia. Federal Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
 18. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia. Guideline. American's College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). September 1, 2023.
 19. Li L, Zhu L. Chinese guidelines on the management of endometrial hyperplasia. *European Journal of Surgical Oncology* 2024;50(7):108391.
 20. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology* 2016;27(1).
 21. Kokts-Porietis RL, Elmrayed S, Brenner DR, Friedenreich CM. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021;22:e13337.
 22. Ожирение. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020. Fatness. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020 (in Russian).
 23. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S167–S180. DOI: 10.2337/dc25-S008
 24. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183. PMID: 33567185.
 25. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):754–62. DOI: 10.1111/dom.14280. PMID: 33269530; PMCID: PMC7898914.
 26. Leslie KK, Hagemann A, Thiel K et al. The combination of the glucagon like peptide-1 receptor agonist semaglutide and the progestin levonorgestrel is highly effective in preclinical studies of endometrial cancer [abstract]. In: Proceedings of the AACR Special Conference on Endometrial Cancer: Transforming Care through Science; 2023 Nov 16–18; Boston, Massachusetts. Philadelphia (PA): AACR; *Clin Cancer Res* 2024;30(5_Suppl):Abstract PR003.
 27. Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S et al. Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. *Front Nutr* 2024;11:1398059. DOI: 10.3389/fnut.2024.1398059. PMID: 38742021; PMCID: PMC11090168.
 28. Cuttica CM, Briata IM, DeCensi A. Novel Treatments for Obesity: Implications for Cancer Prevention and Treatment. *Nutrients* 2023;15:3737. DOI: 10.3390/nu15173737

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 29.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 24.01.2025

Revised: 29.01.2025

Accepted: 30.01.2025



Оригинальная статья

Анализ результатов иммуногистохимического исследования рака легких, выявленного в условиях Хорезмской области

А.П. Ортиков✉

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан
✉ortiqovakbar1977@gmail.com

Аннотация

Рак легких является наиболее распространенным видом опухоли и занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований. В статье представлены результаты ретроспективного изучения истории болезней и результатов биопсии пациентов с диагнозом «рак легкого», проживающих в Хорезмской области и проходивших лечение и диспансерное наблюдение в Хорезмском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии в период с 2020 по 2023 г. В статье отражены результаты анализа гистологических и иммуногистохимических изменений при различных гистологических формах рака легкого, полученные после биопсии.

Ключевые слова: рак легких, микроскопические изменения, патоморфологическая характеристика рака легкого, гистологические формы рака легкого.

Для цитирования: Ортиков А.П. Анализ результатов иммуногистохимического исследования рака легких, выявленного в условиях Хорезмской области. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 132–137. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00562

Original article

Analysis of immunohistochemical study results for lung cancer detected in the Khorezm region

Akbar P. Ortikov✉

Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Khorezm Region, Uzbekistan
✉ortiqovakbar1977@gmail.com

Abstract

This article evaluates the histological characteristics of patients living in the Khorezm region, diagnosed with lung cancer, who were treated at the Khorezm branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Oncology and Radiology and were under the supervision of the dispensary during 2020–2023, based on the data obtained from our retrospective study of the results of biopsy reports. Resections were taken from tissues obtained by surgery and biopsy. For immunohistochemical examination, cell expression was studied using Ki-67, bcl-2, TTF, p53 and Cytokeratin 5/6 monoclonal antibodies using Bond Leica Australia (Australia) immunohistochemical processor and the results of the analysis obtained during the microscopic study of histological and immunohistochemical changes in the histological forms of lung cancer are described.

Keywords: lung cancer, microscopic changes, histological forms of lung cancer.

For citation: Ortikov A.P. Analysis of immunohistochemical study results for lung cancer detected in the Khorezm region. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 132–137 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00562

Актуальность

Рак легких является наиболее распространенным видом опухоли и занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1]. Ежегодно во всем мире регистрируется 2,1 млн новых случаев рака легких, 1,8 млн пациентов умирают от этого заболевания [2].

В современной литературе имеются данные, подтверждающие полиэтиологический характер этого заболевания и его значительную зависимость от географических факторов, климатических условий и образа жизни населения [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 80% случаев рака легких у мужчин и около 70% у женщин связаны с никотиновой зависимостью [4]. У людей, выкуривающих более 20 сигарет в день, наблюдается высокий риск развития рака. Вторичный табачный дым также может повысить риск развития заболевания [4, 5].

Цель – оценить выраженность гистологических и иммуногистохимических изменений при различных гистологических формах рака легкого, полученные после биопсии.

Материалы и методы

Для патоморфологического изучения злокачественных опухолей иммуногистохимическим методом проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование 20 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, проживающих в условиях Хорезмской области. В дополнение к результатам морфологического исследования следует отметить, что в настоящее время ИГХ исследование признано «золотым стандартом» в верификации различных гистотипов опухолей во всем мире. При ИГХ исследовании изучали экспрессию клеток с помощью моноклональных антител Ki-67, Bcl-2, TTF, p53 и цитокератина 5/6, используя иммуногистопротектор

Таблица 1. Этапы проведения ИГХ исследования
Table 1. Immunohistochemistry (IHC) stages

Иммуногистохимия	Реактивы	Время
Приготовление срезов толщиной 4 мкм	Поляризационные стекла	
Сушка срезов	Ортоксилол	24 ч при комнатной температуре
Сушка в термостате	Спирт 96%	При температуре 55–60 °С, 60 мин
Депарафинирование	Дистиллированная вода	10 мин 3 раза
Дегидратация	Демаскирующий буфер	3 мин 3 раза
Регидратация	Раствор трис-буфера (pH=7,5)	10 мин
Демаскировка	Перекись водорода 3%	30–40 мин в воде температурой 98 °С
Промывка	Дистиллированная вода	5 мин
Блокирование эндогенной пероксидазы	Специфические антитела	5 мин
Промывка	Раствор трис-буфера (pH=7,5)	3 мин
Выявление и инкубация первичных (основных) антител	Визуальный ТЦМ	20–30 мин
Промывка	Раствор трис-буфера (pH=7,5)	5 мин
Выявление и инкубация первичных (основных) антител	ДАБ-хромоген	20–30 мин
Промывка	Дистиллированная вода	5 мин
Выявление диаминобензидином	Гематоксилин Майера	5 мин
Промывка	Проточная вода	3 мин
Окрашивание	Спирт 96%	5 мин
Промывка	Ортоксилол	1 мин
Дегидратация	Бальзам, покровное стекло	2 раза по 5 мин
Удаление спирта	Полилизированные стекла	2 раза по 5 мин
Заключение	Ортоксилол	

Bond Leica Australia (Австралия). У всех пациентов были взяты срезы с парафиновых блоков для проведения ИГХ исследования, затем срезы были помещены на предметное стекло и изучены методом ИГХ исследования с помощью антигенов Ki-67, Vcl-2, TTF, p53 и Цитокератина 5/6 (табл. 1, 2).

Белок Ki-67 (также известный как МКI 67) является клеточным маркером пролиферации. Доля Ki-67-положительных опухолевых клеток (индекс маркировки Ki-67) часто связана с клиническим течением рака. Ядерный белок Ki-67 оценивали как процентный показатель пролиферативной активности опухолевых клеток. Окрашивание ядерных клеток описывали следующим образом: <10% – низкая активность, 10–20% – умеренная активность, >20% – высокая пролиферативная активность.

p53 – является антигеном, который контролирует ход процессов клеточного цикла, а также наличие повреждений в геноме, которые могут привести к дальнейшему развитию патологии.

Vcl-2 – маркер апоптоза в многоклеточных системах, включая лимфогематопозитические и нейронные клетки. Он регулирует клеточную гибель, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны.

TTF (тиреоидный транскрипционный фактор-1) – рецепторы тиреоидного гормона регулируют экспрессию генов, связываясь с элементами гормонального ответа в виде ДНК или мономеров, а также димеризуясь с другими ядерными рецепторами, что приводит к регуляции различных генов.

Таблица 2. Реагенты для ИГХ исследования
Table 2. Immunohistochemistry reagents

Виды	Количество
Реагент Ki-67	20 ед.
Реагент P53	20 ед.
Реагент TTF	20 ед.
Реагент Vcl-2	20 ед.
Цитокератин 5/6	20 ед.

Цитокератин 5/6 (СК 5/6) – антитела к цитокератину 5/6 направлены против цитокератина 5 и цитокератина 6. Цитокератин 5/6 показывает положительные результаты в 83% случаев эпителиоидной мезотелиомы и отрицательные результаты в 85% случаев рака легкого. Этот биомаркер стал ценным средством для дифференциации эпителиоидной мезотелиомы плевры и аденокарциномы легкого.

С помощью маркеров пролиферации (изучение белка Ki-67 и митотического индекса) исследованы высокий, средний и низкий уровни дифференцировки у больных с немелкоклеточным раком легких в условиях Хорезмской области. Для проведения данного исследования отобраны 20 больных с немелкоклеточным раком. Результаты, полученные у всех пациентов, оценивались как процентное выражение Ki-67 – показателя пролиферативной активности опухолевых клеток. Полученные результаты оценивались по степени выраженности положительной реакции: слабая, средняя и сильная. Из 20 наблюдаемых больных у 12 (60%) наблюдалась силь-

Таблица 3. Степень пролиферативной активности реагента Ki-67 при мелкоклеточном раке легкого
Table 3. Ki-67 proliferative rate in small cell lung cancer

Уровень пролиферативной активности	n=20
<30% низкая активность	2 (10%)
30–60% средняя активность	6 (30%)
>60% высокая пролиферативная активность	12 (60%)

Рис. 1. Высокая степень положительной реакции экспрессии Ki-67 (80–90%) при мелкоклеточном раке легкого.
 ИГХ – хромоген DAB. Об. 10. Ок. 40.

Fig. 1. High Ki-67 positive reaction (80–90%) in small cell lung cancer. IHC - DAB chromogen. Original magnification 10x, inset 40x.

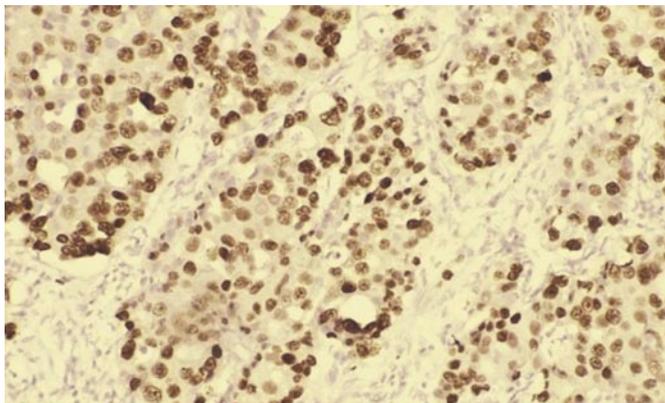
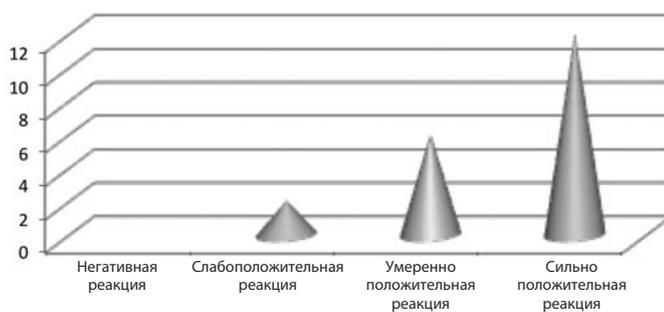


Рис. 2. Проллиферативная активность реагента Ki-67 при мелкоклеточном раке легкого. Графическое представление полученных результатов в виде диаграммы.

Fig. 2. High Ki-67 positive reaction (80–90%) in small cell lung cancer. Representation of the results obtained as a chart.



ная положительная реакция, у 6 (30%) – средняя положительная реакция и у 2 (10%) – слабая положительная реакция. Отрицательных реакций не наблюдалось. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки демонстрировали полиморфизм, гиперхромные ядра, с множеством патологических митозов. В просвете эпителия обнаружены ангиоматозные кровеносные сосуды и рыхлая волокнистая соединительная ткань.

Ядра опухоли были окрашены в темно-коричневый цвет (рис. 1).

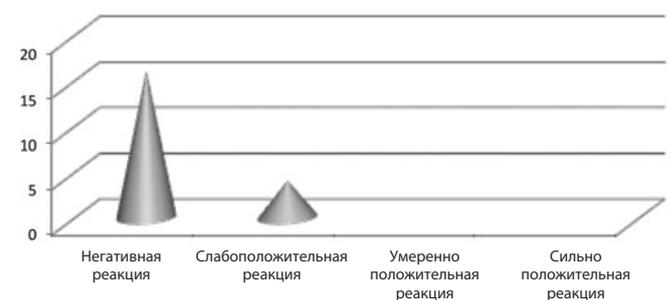
Степень пролиферативной активности реагента Ki-67 при мелкоклеточном раке легкого (n=20) представлена в табл. 3 (рис. 2).

Таблица 4. Уровень пролиферативной активности реагента p53 при мелкоклеточном раке легких
Table 4. p53 proliferative rate in small cell lung cancer

Уровень активности	(n=20)
Отрицательная реакция	16 (80%)
Активность ниже 30%	4 (20%)
30–60% средняя активность	–
>60% высокая пролиферативная активность	–

Рис. 3. Уровень пролиферативной активности реагента p53 при мелкоклеточном раке легких.

Fig. 3. p53 proliferative rate in small cell lung cancer.



Полученные результаты показывают, что при мелкоклеточном раке легких пролиферативная активность была высокой у 12 (60%) и умеренной у 6 (30%) пациентов. Это свидетельствует о высокой агрессивности течения мелкоклеточного рака легких. Для оценки ядерной экспрессии использовали Ki-67, рассчитывая процент опухолевых клеток с положительно окрашенными ядрами от общего числа в зонах с наибольшим содержанием. Анализ экспрессии проводили при увеличении микроскопа в 40–60 раз. В ходе исследования в поле зрения микроскопа изучали до 100 клеток. Реакция считалась положительной при окрашивании более 10% ядер опухолевых клеток в коричневый цвет и оценивалась в области максимальной экспрессии маркера. Проллиферативную активность опухоли оценивали как процент Ki-67-положительных клеток. Высокая пролиферативная активность опухоли наблюдалась при умеренно- и низкодифференцированном мелкоклеточном раке легких с высокой экспрессией Ki-67.

Пациентов с мелкоклеточным раком легких исследовали с помощью маркеров белка p53, который контролирует процессы клеточного цикла, а также наличие повреждений в геноме, способных привести к дальнейшему развитию патологии. Ассоциированный с p53 апоптоз является мощным селектором, предотвращающим накопление мутаций. Были изучены высокая, средняя и низкая степени дифференцировки белка p53. В ходе данного исследования у 4 (20%) из 20 пациентов с мелкоклеточным раком легких наблюдалась слабоположительная реакция. У остальных 16 (80%) пациентов отмечалась отрицательная реакция (табл. 4, рис. 3).

Микроскопически опухолевые клетки подвержены полиморфизму, ядра были гиперхромные, с множе-

Рис. 4. Отрицательная реакция на экспрессию p53 при мелкоклеточном раке легкого. ИГХ – хромоген DAB. Об. 10. Ок. 40.
 Fig. 4. p53 negative reaction in small cell lung cancer. IHC - DAB chromogen. Original magnification 10x, inset 40x.

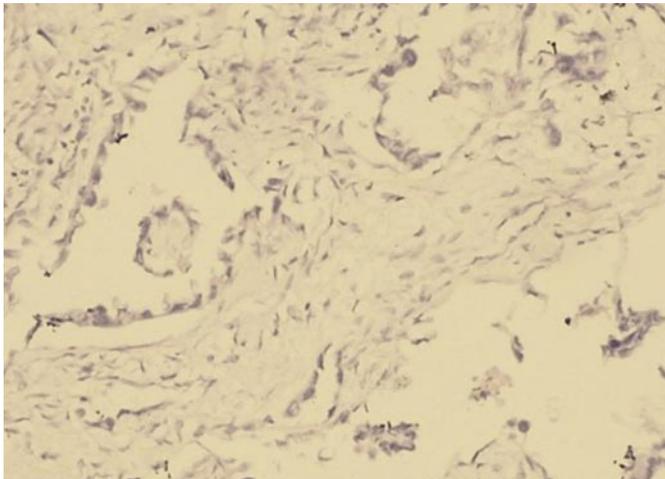


Рис. 5. Высокая положительная реакция на экспрессию Bcl-2 при мелкоклеточном раке легких. ИГХ – DAB хромоген. Об. 10. Ок. 40.
 Fig. 5. High Bcl-2 positive reaction in small cell lung cancer. IHC - DAB chromogen. Original magnification 10x, inset 40x.

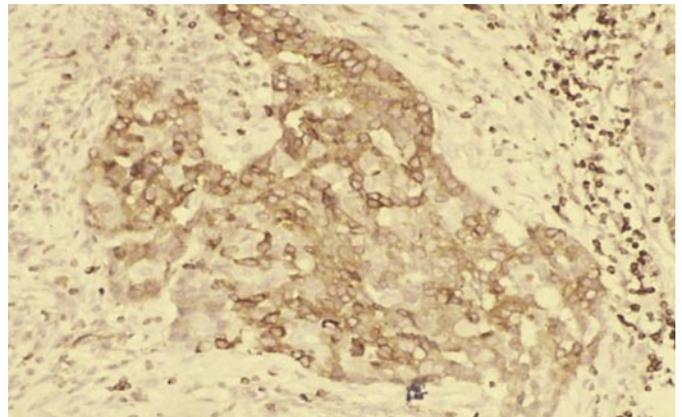


Таблица 5. Степень пролиферативной активности реагента Bcl-2 при мелкоклеточном раке легкого
 Table 5. Bcl-2 proliferative rate in small cell lung cancer

Степень активности	n=20
<30% низкая активность	1 (5%)
30–60% средняя активность	4 (20%)
>60% высокая пролиферативная активность	15 (75%)

ством патологических митозов. В полости эпителия расположены ангиоматозные кровеносные сосуды и присутствовала рыхлая волокнистая соединительная ткань (рис. 4). Положительная реакция в ядрах опухоли не наблюдалась.

При изучении опухолевого апоптоза, регулирующего гибель клеток путем контроля проницаемости митохондриальной мембраны при мелкоклеточном раке легкого, использовали маркер Bcl-2. Результаты оценивались по степени позитивной реакции: слабой, средней и сильной. Из 20 больных с мелкоклеточным раком легкого, включенных в исследование, у 15 (75%) пациентов наблюдалась сильная позитивная реакция, у 4 (20%) пациентов – средняя позитивная реакция и у 1 (5%) пациента – слабая позитивная реакция (см. рис. 3).

Степень пролиферативной активности реагента Bcl-2 при мелкоклеточном раке легкого (n=20) представлена в табл. 5.

Микроскопически опухолевые клетки характеризуются полиморфизмом, ядра гиперхромные, наблюдается множество патологических митозов. В просвете эпителия располагаются ангиоматозные кровеносные сосуды и рыхлая волокнистая соединительная ткань. Цитоплазма опухоли была окрашена в темно-коричневый цвет (рис. 5).

TTF-1 (т.е. тиреоидный транскрипционный фактор-1) – это транскрипционный фактор, играющий важную роль в развитии и дифференциации щитовидной железы, тимуса, легких и мозга. Это ядерный белок, т.е. он обычно располагается в ядре клетки. TTF-1 ингибиро-

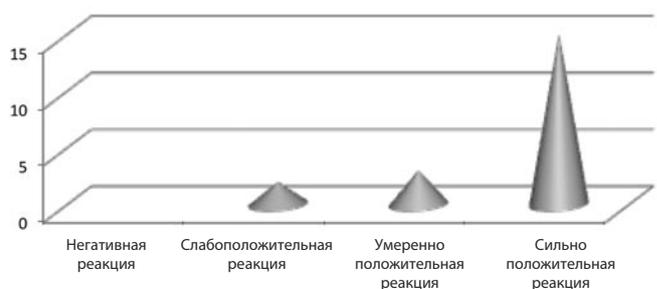
Таблица 6. Уровень пролиферативной активности реагента при немелкоклеточном раке легкого

Table 6. Reagent proliferative rate in non-small cell lung cancer

Степень активности	n=20
<30% низкая активность	2 (10%)
30–60% средняя активность	3 (15%)
>60% высокая пролиферативная активность	15 (75%)

Рис. 6. Уровень пролиферативной активности реагента при немелкоклеточном раке легкого. Графическое представление полученных результатов в виде диаграммы.

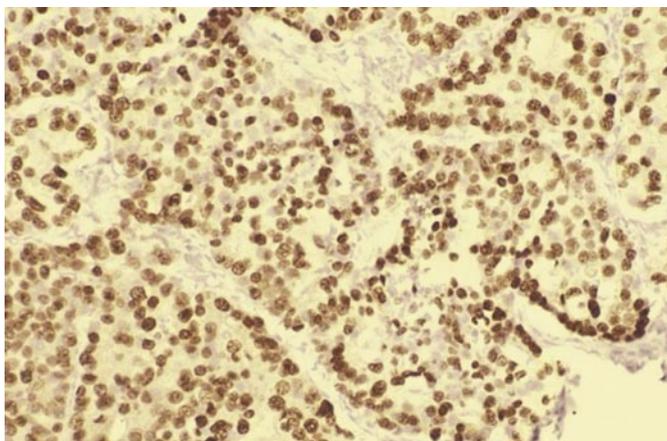
Fig. 6. Reagent proliferative rate in non-small cell lung cancer. Graphic representation of the results obtained as a chart.



вал транскрипцию гена. Тиреоидный гормон доставляется в клетку посредством переносчика. После проникновения внутрь клетки гормон оказывает геномный или негеномный эффект, непосредственно влияя на транскрипцию гена путем геномной сигнализации. Рецепторы тиреоидного гормона, связывая экспрессию гена с элементами гормонального ответа и димеризуясь с другими ядерными рецепторами или различными ядерными рецепторами, приводят к регуляции различных генов. Результаты 20 ИГХ исследований у всех 20 пациентов с мелкоклеточным раком легкого, оцененные по положительным и отрицательным результатам, показали положительную реакцию в 95% случаев, при этом наблюдалась экспрессия в ядрах эпителия бронхов. В 75% случаев наблюдалась высокая гипер-

Рис. 7. Высокая положительная реакция маркера TTF-1 при мелкоклеточном раке легкого. ИГХ – хромоген DAB. Об. 10. Ок. 40.

Fig. 7. Weak marker (CK5/6) positive reaction in small cell lung cancer. IHC - DAB chromogen. Original magnification 10x, inset 40x.



экспрессия в выбранных образцах мелкоклеточного рака легкого, что связано с процессом, влияющим на структурно-функциональные особенности пораженных клеток легких.

Уровень пролиферативной активности реагента при немелкоклеточном раке легкого (n=20) представлен в табл. 6 (рис. 6).

Микроскопически опухолевые клетки подвержены полиморфизму, ядра гиперхромные и содержат множество патологических митозов. В эпителиальной полости располагаются ангиоматозные кровеносные сосуды и рыхлая волокнистая соединительная ткань. Ядро опухоли окрашено в темно-коричневый цвет (рис. 7).

Результаты 20 ИГХ исследований при немелкоклеточном раке легких: из 20 пациентов, у которых цитокератин 5/6 был оценен по положительным и отрицательным результатам, у 17 (85%) наблюдалась отрицательная реакция, в 3 (15%) случаях отмечалась слабоположительная реакция.

Степень пролиферативной активности реагента (CK5/6) при немелкоклеточном раке легких (n=20) представлена в табл. 7.

Микроскопически опухолевые клетки подвержены полиморфизму, ядра гиперхромные и содержат большое количество патологических митозов. В эпителиальной полости располагаются ангиоматозные кровеносные сосуды и присутствует рыхлая волокнистая соединительная ткань. Ядро опухоли окрашено в светло-коричневый цвет в небольшом количестве (рис. 8).

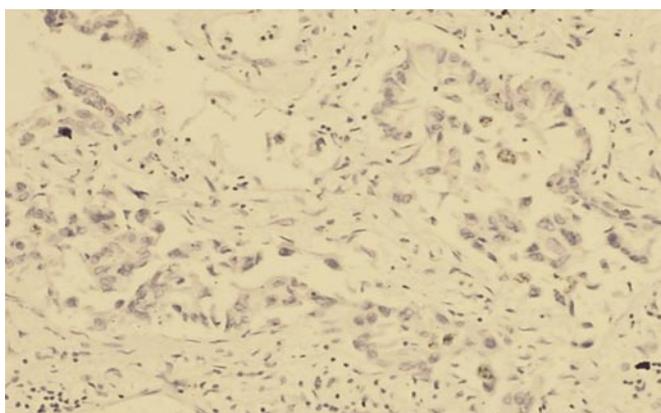
Оценка полученных результатов для описания иммуногистохимической реакции проводилась с помощью светового микроскопа. Все маркеры оценивались по их локализации в клетке. Количество положительных клеток подсчитывалось в областях с их наибольшей концентрацией, т.е. в одном поле зрения. У 3 из 20 пациентов ядерная реактивность показала, что количество окрашенных клеток составляет менее 30%, и опухоль была признана отрицательной; у остальных 17 (85%) пациентов наблюдалась отрицательная реакция.

Таблица 7. Степень пролиферативной активности реагента (CK5/6) при немелкоклеточном раке легких
Table 7. Reagent (CK5/6) proliferative rate in non-small cell lung cancer

Уровень активности	n=20
Отрицательная реакция	17 (85%)
Низкая активность <30%	3 (15%)
Средняя активность 30–60%	–
Высокая пролиферативная активность >60%	–

Рис. 8. Слабоположительная реакция маркера (CK5/6) при мелкоклеточном раке легкого. ИГХ – хромоген DAB. Об. 10. Ок. 40.

Fig. 8. Low marker (CK5/6) positive reaction in small cell lung cancer. IHC - DAB chromogen. Original magnification 10x, inset 40x.



Обсуждение

Рак легкого занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований, выявляемых во всем мире. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент постановки диагноза [6, 7]. В ходе настоящего исследования из 20 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, обследованных с помощью маркеров пролиферации (изучение белка Ki-67 и митотического индекса) в условиях Хорезмской области, у 12 (60%) наблюдалась высокая положительная реакция, у 6 (30%) – средняя положительная реакция и у 2 (10%) – низкая положительная реакция. Полученные результаты показывают, что пролиферативная активность при немелкоклеточном раке легкого была высокой у 12 (60%) пациентов и средней у 6 (30%) пациентов. Это свидетельствует о высокой агрессивности течения немелкоклеточного рака легкого в нашем регионе. Для оценки ядерной экспрессии использовали Ki-67, рассчитывая процент опухолевых клеток с положительно окрашенными ядрами от общего числа клеток в зонах с наибольшим содержанием маркера. Анализ экспрессии проводили при увеличении микроскопа в 40–60 раз. В ходе исследования в поле зрения микроскопа изучалось до 100 клеток. При окрашивании более 10% ядер опухолевых клеток в коричневый цвет реакция считалась положительной и оценивалась в области максимальной экспрессии маркера. Пациентов с мелкоклеточным раком легкого исследовали с помощью

маркеров белка p53, изучая высокую, среднюю и низкую степень дифференцировки белка p53. В рамках данного исследования у 4 (20%) из 20 больных с мелко-клеточным раком легкого наблюдалась слабopоложительная реакция. У остальных 16 (80%) пациентов наблюдалась отрицательная реакция. При изучении опухолевого апоптоза, регулирующего клеточную гибель путем контроля проницаемости митохондриальной мембраны при мелкоклеточном раке легкого, использовали маркер Bcl-2. Результаты оценивались по степени положительной реакции: легкой, средней и тяжелой. Из 20 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, находившихся под наблюдением в рамках исследования, у 15 (75%) наблюдалась положительная реакция высокой степени, у 4 (20%) – положительная реакция средней степени и у 1 (5%) – положительная реакция низкой степени. Коричневое окрашивание цитоплазмы злокачественных опухолевых клеток при мелкоклеточном раке легких свидетельствует о наличии белка Bcl-2 и апоптозе. В ходе наших исследований высокая степень позитивной реакции наблюдалась у 15 (75%) из 20 больных с мелкоклеточным раком легких. Это показало, что при мелкоклеточном раке легких белок Bcl-2 часто встречается в цитоплазме и помогает определить апоптоз опухоли. TTF-1 ингибировал транскрипцию гена. Результаты, полученные у всех 20 пациентов с мелкоклеточным раком легких, показали 95% положительную реакцию – наблюдалась экспрессия в ядрах эпителия бронхов. В 75% случаев наблюдалась

высокая гиперэкспрессия в клетках пораженных участков легких при мелкоклеточном раке, что влияло на их структурно-функциональные особенности. Цитоке-ратин 5/6 (СК5/6) – антитела к цитокератину 5/6 применяются в ИГХ исследованиях для выявления цитоке-ратина 5/6. Согласно литературным данным, цитоке-ратин 5/6 демонстрирует положительные результаты при мезотелиоме в 83% случаев и отрицательные результаты при раке легкого в 85% случаев [3, 7, 8]. Этот биомаркер стал ценным инструментом для дифференциации эпителиоидной мезотелиомы плевры и аденокарциномы легкого. Результаты 20 ИГХ исследований при немелкоклеточном раке легкого, оцененные по положительным и отрицательным результатам цитоке-ратина 5/6, показали, что у 17 (85%) из 20 пациентов наблюдалась отрицательная реакция, а в 3 (15%) случаях была обнаружена слабopоложительная реакция.

Выводы

Рак легкого – злокачественное новообразование, берущее начало из эпителиальных клеток, и нет тени сомнений в том, что верификация опухоли исключительно морфологическая, а ИГХ исследование является надежным инструментом в оценке пролиферативной активности различных гистотипов опухолей во всем мире.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Епишкина А.А. и др. Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической in vivo платформы немелкоклеточного рака легкого человека. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2023;11(4):53-7. Epishkina A.A. et al. Morphological and immunohistochemical validation of a personalized biological in vivo platform for human non-small cell lung cancer. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;11(4):53-7 (in Russian).
2. Комарова Е.Ф. и др. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6, 8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5, 6, 7-трихлор-1, 3-трополона на PDX-моделях рака легкого. *Южно-российский онкологический журнал*. 2023;4(1):6-13. Komarova E.F. and others et al. Immunohistochemical evaluation of possible mechanisms of antitumor action of 2-(6, 8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5, 6, 7-trichloro-1, 3-tropolone on PDX models of lung cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(1):6-13 (in Russian).
3. Ежов Д.А., Сычева Д. Р. Иммуногистохимические особенности паренхимы и стромы рака легкого. *Forcipe*. 2020;3(S):645-6. Yezhov D.A., Sycheva D. R. Immunohistochemical features of lung cancer parenchyma and stroma. *Forcipe*. 2020;3(S):645-6 (in Russian).
4. Костицын К.А. и др. Спектральные, морфологические и иммуногистохимические характеристики центрального рака легкого и предопухолевых изменений. *Вопросы онкологии*. 2022;68(S3):110-2. Kostitsyn K.A. et al. Spectral, morphological, and immunohistochemical characteristics of central lung cancer and precancerous changes. *Issues of oncology*. 2022;68(S3):110-2 (in Russian).
5. Минина В.И. и др. Экспрессия гена ERCC2 в клетках периферической крови у больных раком легкого. В кн.: *Advances in Science and Technology*. XXX Международная научно-практическая конференция. М.: Актуальность РФ, 2020. С. 55. Minina V.I. et al. ERCC2 gene expression in peripheral blood cells of lung cancer patients. In: *Advances in Science and Technology*. XXX International Scientific and Practical Conference. Moscow: Actualnots.RF, 2020. P. 55 (in Russian).
6. Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика опухолей легких. *Вестник ФГБУН «РОИЦ им. Н.Н.Блохина»*. 2015;26(3):29-38. Savostikova M.V., Furmanskaya E.Y. Cytological and immunocytochemical diagnostics of lung tumors. *Bulletin of the N.N.Blokhin Russian Scientific Research Center*. 2015;26(3):29-38 (in Russian).
7. Губенко М.С. и др. Метилирование ДНК в регуляции экспрессии генов системы апоптоза при немелкоклеточном раке легкого. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022;66(4):5-12. Gubenko M.S. et al. DNA methylation in the regulation of gene expression of the apoptosis system in non-small cell lung cancer. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2022;66(4):5-12 (in Russian).
8. Гуревич Л.Е. и др. Значение иммуногистохимии для таргетной терапии и прогнозирования в онкологии. *Альманах клинической медицины*. 2012;(27):27-34. Gurevich L.E. et al. The importance of immunohistochemistry for targeted therapy and prognosis in oncology. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2012;(27):27-34 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ортиков Акбар Пирнапасович – ассистент каф. патоморфологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. E-mail: ortiqovakbar1977@gmail.com; ORCID: 0009-0004-4658-2189

Поступила в редакцию: 23.01.2025
Поступила после рецензирования: 27.01.2025
Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Akbar P. Ortikov – Assistant, Urgench branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: ortiqovakbar1977@gmail.com; ORCID: 0009-0004-4658-2189

Received: 23.01.2025
Revised: 27.01.2025
Accepted: 30.01.2025

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.

Интерактивное интернет-издание для врачей-интернистов и смежных специалистов. Мы расскажем вам о пациенте, лечении и приведем клинические примеры. Мы дадим вам материалы для пациентов, которыми можно просто поделиться в 1 клик, не тратя время приема на рассказы о диете, гимнастике и многом другом.

СВЕЖИЙ НОМЕР АРХИВ О ЖУРНАЛЕ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ Поиск

СВЕЖИЙ НОМЕР 3/2021

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PDF статьи

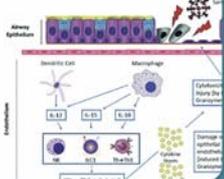
Пандемия COVID-19. В фокусе внимания

Попова Елена Николаевна, д.м.н., пульмонолог, врач высшей категории болезней и пульмонологии, профессор кафедры внутренних, профессор пульмонологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Член Европейского и Американского обществ, Член Общества терапевтов и Общества специалистов по внутренней медицине.

Всплески заболеваемости COVID-19 регистрируются с регулярностью, характерной для пандемии. Всплески заболеваемости COVID-19 регистрируются с регулярностью, характерной для пандемии. Всплески заболеваемости COVID-19 регистрируются с регулярностью, характерной для пандемии.

Что делать? Давать пациентам, кто принадлежит к группе высокого риска при заражении COVID-19. Быть внимательной, чтобы предотвратить осложнения. Быть внимательной, чтобы предотвратить осложнения. Быть внимательной, чтобы предотвратить осложнения.

Как же это работает? 1. Пульмонологические аспекты заболевания COVID-19. 2. Пульмонологические аспекты заболевания COVID-19. 3. Пульмонологические аспекты заболевания COVID-19.



Пандемия COVID-19. В фокусе внимания-кашель.

Кому будет интересно: #пульмонолог #терпевлет #воп

Попова Елена Николаевна, д.м.н., пульмонолог, врач высшей категории в области внутренних болезней и пульмонологии, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Член Европейского и Американского Респираторных обществ. Член Общества терапевтов и Общества специалистов по внутренней и спортивной медицине.

ДАЛЕЕ...

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ожирение и COVID-19

Кому будет интересно: #гастроэнтеролог #эндокринолог #терпевлет #воп #пульмонолог

COVID 19 – острая медицинская проблема, связанная с высокой заболеваемостью и летальностью. Впоследствии выделены наиболее уязвимые группы населения: больные сахарным диабетом, артериальной гипертензией, онкологическими заболеваниями. Мы поделимся данными о влиянии ожирения на заболеваемость и течение COVID 19, расскажем о патогенетических аспектах течения инфекции при ожирении и особенностях ведения таких пациентов в условиях пандемии [1].

ДАЛЕЕ...

КАРДИОЛОГИЯ

Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020)

Кому будет интересно: #кардиолог #терпевлет #воп #дерматолог

Согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) в России в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения.

ДАЛЕЕ...

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Материалы для пациентов

Видео лекция «Три богатыря в борьбе с атеросклерозом – статин, эзетимб, иРСКВ»-Ежов М.В., д.м.н., профессор

Питание для пациентов атеросклерозом. В помощь пациенту

Вебинары в прямом эфире и в записи

МАНТ-терапия – эффективное средство коррекции астмы с бронхиальной астмой

ИТЭС-Фармацевтический колледж, профессиональный колледж, профессиональный колледж для работы МАНТ-терапия

Игры для врачей

«Медицина и литература»: какими недугами страдали герои книг?

Новости

Алтын объявляет о создании Центра по борьбе с COVID-19 – многопрофильного центра, который призван проработать все аспекты выявления, и в том числе выделит финансы COVID-19

Всплески заболеваемости COVID-19 регистрируются с регулярностью, характерной для пандемии. Всплески заболеваемости COVID-19 регистрируются с регулярностью, характерной для пандемии.

Вебинары в прямом эфире и в записи

МАНТ-терапия – эффективное средство коррекции астмы с бронхиальной астмой

ИТЭС-Фармацевтический колледж, профессиональный колледж, профессиональный колледж для работы МАНТ-терапия

Игры для врачей

«Медицина и литература»: какими недугами страдали герои книг?

Материалы для пациентов

Видео лекция «Три богатыря в борьбе с атеросклерозом – статин, эзетимб, иРСКВ»-Ежов М.В., д.м.н., профессор

Питание для пациентов атеросклерозом. В помощь пациенту



XXXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2025

14.04 - 15.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

16.04 - 17.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru