



Изображение создано с помощью нейросети MidJourney (Миджорни)

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ТЕМА НОМЕРА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ
БОЛЕЗНЕЙ. ФОКУС НА ПОЛИМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА**

Коморбидность заболеваний пародонта
и онкологических заболеваний

Поражение сердца при болезни Андерсона-Фабри

Кластерный анализ сахарного диабета

Кашель: кто виноват и что делать?

Анти-GAD-положительный синдром ригидного
человека

Вестибулярный нейронит
при беременности

Гангренозная пиодермия
как симптом болезни Крона

Болезнь Вильсона-Коновалова
под маской дефицита
альфа-1-антитрипсина

№5

т том 6
2025



портал
CON-MED.RU



2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА
ХI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



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 / №5

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: АКУТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ. ФОКУС НА ПОЛИМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Дмитрий Иванович Трухан,
 д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)
 EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Dmitry I. Trukhan,

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

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

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. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикации, 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: 29.05.2025

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОНКОЛОГИЯ

Обзор

Коморбидность заболеваний пародонта и онкологических заболеваний различной локализации
 Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, А.Ю. Новиков

ONCOLOGY

Review

Comorbidity of periodontal diseases and oncological diseases of various localizations
 D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan, A.Yu. Novikov

6

СТОМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический разбор случаев аллергии и атопии на слизистой оболочке полости рта
 И.К. Лутская

STOMATOLOGY

Clinical Case

Manifestation of allergic and atopic reactions on the mucosa of the oral cavity
 I.K. Lutskaya

12

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Практический опыт

Сравнительный анализ исходов лечения функциональной диспепсии итотрипидом и акотиамидом: ретроспективное исследование в условиях реальной клинической практики
 С.К. Бандипадхай, Б.Р. Шанкар, О. Гойал

GASTROENTEROLOGY

Best Practice

Comparative analysis of the treatment outcomes of Itopride and Acotiamide in functional dyspepsia: a real-world retrospective study
 S.K. Bandyopadhyay, B.R. Shankar, O. Goyal

18

КАРДИОЛОГИЯ

Клинический случай

Поражение сердца при болезни Андерсона–Фабри (клинический случай)
 О.В. Дмитриева, И.В. Каракова, В.Е. Бабокин, Л.В. Тарасова, А.В. Дубова

CARDIOLOGY

Clinical Case

Cardiac damage in Anderson–Fabry disease (clinical case)
 O.V. Dimitrieva, I.V. Karzakova, V.E. Babokin, L.V. Tarasova, A.V. Dubova

29

Клинический случай

Инфарктоподобная электрокардиограмма при полиморбидной патологии: клинический случай
 Е.И. Харьков, Н.Ю. Цибульская, Е.И. Рябков, А.Г. Иванов

Clinical Case

Infarction-like electrocardiogram in multimorbid pathology: a clinical case
 E.I. Harkov, N.Yu. Tsibulskaia, E.I. Ryabkov, A.G. Ivanov

34

Оригинальная статья

Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у женщин с артериальной гипертензией
 О.Л. Москаленко, Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов

Original Article

Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in women with arterial hypertension
 O.L. Moskalenko, R.A. Yaskovich, E.L. Davyдов

38

Оригинальная статья

Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у мужчин с артериальной гипертензией
 О.Л. Москаленко, Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов

Original Article

Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in men with arterial hypertension
 O.L. Moskalenko, R.A. Yaskovich, E.L. Davyдов

44

Оригинальная статья

Продолжительность жизни и отдаленная выживаемость пациентов после инфаркта миокарда
 Е.В. Усачева, О.В. Замахина, Н.В. Дмитриева, О.М. Куликова, Е.В. Осиенко

Original Article

Life expectancy and long-term survival of patients after myocardial infarction
 E.V. Usacheva, O.V. Zamahina, N.V. Dmitrieva, O.M. Kulikova, E.V. Osipenko

49

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Материалы конференций

Кашель: кто виноват и что делать?

PULMONOLOGY

Conference Proceedings

Cough: who to blame and what to do?

56

НЕВРОЛОГИЯ

Клинический случай

Клиническое наблюдение пациента с анти-GAD-положительным синдромом ригидного человека
 А.Ю. Рябченко, А.Н. Яковleva, А.А. Труханова, А.С. Алданьязов

NEUROLOGY

Clinical Case

Case report of a patient with anti-GAD positive stiff person syndrome
 A.Yu. Ryabchenko, A.N. Yakovleva, A.A. Trukhanova, A.S. Al'danyazov

62

УРОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Недержание мочи. Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов
 Д.И. Трухан, Д.А. Калинченко, Е.Н. Деговцов

UROLOGY

Review and Clinical Case

Urinary incontinence. Drug therapy in comorbid patients
 D.I. Trukhan, D.A. Kalinichenko, E.N. Degovtsov

66

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Кластерный анализ диабета: значение для персонализированного лечения
 Х.А. Абдель-Шатер

ENDOCRINOLOGY

Original Article

Clustering of diabetes: implications for personalized treatment
 K.A. Abdel-Sater

72

Обзор

Важность самоконтроля гликемии у мультиморбидных пациентов с сахарным диабетом
 В.В. Голошибина, Д.И. Трухан, Д.С. Иванова

Review

The importance of self-control of glycemia in multimorbid patients with diabetes mellitus
 V.V. Goloshibina, D.I. Trukhan, D.S. Ivanova

77

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Ранние биохимические маркеры и скрининг-диагностика гестационного сахарного диабета
 Г.А. Ихтиярова, Г.К. Каримова, М.Р. Оразов, Н.О. Наврузова, Н.С. Нарзуллоева, Д.К. Розикова, И.Н. Костин

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Original Article

Early biochemical markers and screening diagnosis of gestational diabetes mellitus
 G.A. Ichtyarova, G.K. Karimova, M.R. Orazov, N.O. Navruzova, N.S. Narzulloeva, D.K. Rozikova, I.N. Kostin

83

Клинический случай

Клинический случай вестибулярного нейронаита
 А.К. Пругло, Е.В. Попова-Петросян, Н.О. Миагкая

Clinical Case

A clinical case of vestibular neuritis
 A.K. Pruglo, E.V. Popova-Petrosyan, N.O. Miagkaya

89

Оригинальная статья

Качество жизни женщин с избыточной массой тела и ожирением в постменопаузе
 М.В. Данилова, Е.Н. Усольцева, Н.К. Вереина

Original Article

Quality of life in overweight and obese postmenopausal women
 M.V. Danilova, E.N. Usoльцева, N.K. Vereina

94

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай

Диагностика болезни Вильсона–Коновалова под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике: клинический случай и литературный обзор
 В.В. Горбань, О.В. Первушко, П.В. Левин, В.Н. Фирсова, Э.А. Арutyunian

PEDIATRICS

Clinical Case

Diagnostics of Wilson–Konovalov disease under the mask of alpha-1-antitrypsin deficiency in pediatric practice: a clinical case and a literature review
 V.V. Gorban, O.V. Pervushko, P.V. Levin, V.N. Firsova, E.A. Arutyunyan

100

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Лекция

Некоторые фармакоэкономические аспекты топической терапии в клинической микологии
 М.В. Устинов

DERMATOLOGY

Lecture

Certain pharmacoeconomic aspects of topical therapy in clinical mycology
 M.V. Ustinov

107

Клинический случай

Гангренозная пидермия, язвенная форма как симптом болезни Крона: клинический случай
 Л.В. Тарасова, Н.В. Краснова, Г.Г. Гималиева, И.В. Кольцова, Ю.В. Цыганова

Clinical Case

Gangrenous pyoderma, ulcerative form as a symptom of Crohn's disease: a clinical case
 L.V. Tarasova, N.V. Krasnova, G.G. Gimaleeva, I.V. Koltssova, Yu.V. Tsiganova

114

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 «МКЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)
Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сан» (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 «Российский университет медицины» (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)
Иктиярова Гулчехра Акмаловна,
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт
им. 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, проф., ГБУЗ МНПЦДК (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батыrbеков 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 –
филиал ФГАОУ ВО НИИУ 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 Кенсаринович,
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., ФГАОУ ВО «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

Ашрафян Левон Андреевич,
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)
Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)
Свищушкин 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 «Российский университет медицины» (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 Эрнストович,
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 «ВКГ 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 Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)
Бельз 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 «Российский университет медицины» (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 «Российский университет медицины» (Москва, Россия)
Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петуннина 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., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

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. Rakhametova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samonov,

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

HEMOSTASIOLOGY

Evguenii 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)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Gulchehra A. Ikhtiyarova,

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

Mekan R. Orazov,

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

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

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)

Yuriii 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 Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress Under Control" (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergard,

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. Likhertman,

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)

Natalia V. Fedorova,

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

Olga A. Shavlovskaya,

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

ONCOLOGY

Levon A. Ashrafiyan,

Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Sergei A. Ivanov,

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

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

Valerii M. Svistushkin,

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

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

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

Olga V. Zayceva,

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

Irina N. Zaharova,

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

Elena S. Saharova,

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

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (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 Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

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

PULMONOLOGY

Julia G. Belotserkovskaya,

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

Andrei A. Zaycev,

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

Elena N. Popova,

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

Anna G. Romanovskikh,

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

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

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

Elena V. Biryukova,

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

Gagik R. Galstyan,

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

Nina A. Petunina,

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



Обзор

Коморбидность заболеваний пародонта и онкологических заболеваний различной локализации

Д.И. Трухан[✉], А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, А.Ю. Новиков

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

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтит, пародонтоз) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. По прогнозам Международного агентства по изучению рака в 2050 г. ожидается 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн случаев рака в 2022 г. В рамках концепции «пародонтальной медицины» установлена двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма (более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний). По запросу «пародонтит и рак» в базе данных PubMed было найдено 6949 публикаций на 18.11.2024. Большая часть публикаций посвящена взаимосвязи патологии пародонта и онкологических заболеваний пищеварительной системы. Мы провели поиск в информационной базе PubMed источников, опубликованных до 18.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта с другими онкологическими заболеваниями (рак головы и шеи, рак легких, рак молочной железы, урологический рак, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, опухоли кроветворных и лимфоидных тканей). В рамках обзора рассмотрены эпидемиологические исследования, оценивающие риск развития конкретного вида рака и возможные патогенетические связи. Будущие исследования взаимосвязи заболеваний пародонта и отдельных видов рака открывают новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний различной локализации.

Ключевые слова: коморбидность, патология пародонта, пародонтит, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак легких, урологический рак, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, опухоли кроветворных и лимфоидных тканей.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Новиков А.Ю. Коморбидность заболеваний пародонта и онкологических заболеваний различной локализации. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 6–11. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00605

Review

Comorbidity of periodontal diseases and oncological diseases of various localizations

Dmitry I. Trukhan[✉], Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Alexander Yu. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Periodontal diseases (gingivitis, periodontitis, periodontosis) are among the most common human diseases. According to forecasts from the International Agency for Research on Cancer, 35.3 million cases of cancer are expected worldwide in 2050, which is 76.6% more than the 20 million cases of cancer in 2022. Within the framework of the concept of "periodontal medicine", a bidirectional relationship between periodontal pathology and systemic diseases of the body (more than 50 systemic inflammatory diseases and concomitant diseases) has been established. According to the query periodontitis and cancer in the PubMed database, 6949 publications were found as of 11/18/2024. Most of the publications are devoted to the relationship between periodontal pathology and oncological diseases of the digestive system. We searched the PubMed database for sources published before 11/18/2024 that examined the relationship between periodontal pathology and other oncological diseases (head and neck cancer, lung cancer, breast cancer, urological cancer, prostate cancer, thyroid cancer, tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues). The review considered epidemiological studies assessing the risk of developing a specific type of cancer and possible pathogenetic relationships. Future research into the relationship between periodontal diseases and individual types of cancer opens up new prospects in the prevention, diagnosis and treatment of oncological diseases of various localizations.

Keywords: comorbidity, periodontal pathology, periodontitis, head and neck cancer, breast cancer, lung cancer, urological cancer, prostate cancer, thyroid cancer, tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu., Novikov A.Yu. Comorbidity of periodontal diseases and oncological diseases of various localizations. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 6–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00605

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтит, пародонтоз) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека [1, 2]. Пародонтит – стоматологическое заболевание, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [3].

По прогнозам Международного агентства по изучению рака (Global Cancer Observatory database) в 2050 г. ожидается 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн случаев рака в 2022 г. [4].

С начала XXI в. заболевания пародонта стали рассматривать с позиций концепции «пародонтальной медицины», в рамках которой установлена двунаправлен-

ная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма (более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний) [5, 6].

По запросу «пародонтит и рак» в базе данных PubMed было найдено 6949 публикаций на 18.11.2024. Эпидемиологические исследования, систематические обзоры и метаанализы, проведенные в последнее десятилетие, свидетельствуют о повышении общего риска развития рака и отдельных видов рака среди лиц с заболеваниями пародонта [7–12].

В контексте «пародонтальной медицины» описаны два основных механизма возможного влияния хронической инфекции пародонта, способствующих развитию системных заболеваний. Изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта могут приводить:

- 1) к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [13];

- 2) к нарушениям и изменениям микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кишечника при первичном приеме пародонтопатических организмов («сигнатурные бактерии») [14].

Эти два механизма тесно взаимодействуют между собой [15], повышая риск развития онкологических заболеваний ЖКТ (рак полости рта, рак пищевода, рак желудка, гепатобилиарный рак, рак поджелудочной железы, колоректальный рак) у больных с заболеваниями пародонта [16–20]. Патогенетическая связь заболеваний пародонта с другими злокачественными новообразованиями в отдаленных местах менее изучена.

Мы провели поиск в информационной базе PubMed источников, опубликованных до 18.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта с другими онкологическими заболеваниями (рак головы и шеи – РГШ, рак легких, рак молочной железы – РМЖ, урологический рак, рак предстательной железы – РПЖ, рак щитовидной железы – РЩЖ, опухоли кроветворных и лимфоидных тканей). В рамках обзора рассмотрены эпидемиологические исследования, оценивающие риск развития конкретного вида рака и возможные патогенетические связи.

Рак головы и шеи

Высокий риск РГШ неизменно ассоциируется с патологией пародонта. Эта связь объясняется локальным развитием в полости рта дисбиоза/дисбактериоза, хронического воспаления, иммунного уклонения и прямого (эпигенетического) повреждения эпителиальных клеток пародонтальными патобионтами и их токсинами [21].

Связь заболеваний пародонта и риска развития РГШ продемонстрирована в китайском метаанализе наблюдательных исследований (отношение шансов – ОШ 2,63, 95% доверительный интервал – ДИ 1,168–4,14; $p<0,001$) [22]. В последующем метаанализе [23] наблюдательных исследований связи между здоровьем поло-

сти рта и риском плоскоклеточного РГШ, включавшем 27 исследований с 26 750 участниками (24 «случай–контроль», 2 проспективных и 1 поперечное), здоровье полости рта значимо коррелировало с риском плоскоклеточного РГШ (ОШ 2,24, 95% ДИ 1,77–2,82). В анализе подгруппы участники с патологией пародонта (ОШ 2,52, 95% ДИ 1,43–4,44) имели более высокий риск развития плоскоклеточного РГШ, чем лица с потерей зубов (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,63–2,78).

В американском проспективном исследовании [24] изучалась связь бактериальных и грибковых микробиомов полости рта с последующим риском развития РГШ. Авторами установлено, что красно-оранжевый комплекс пародонтальных патогенов был умеренно связан с риском РГШ (ОШ 1,06, 95% ДИ 1,00–1,12). В недавнем китайском менделевском рандомизируемом анализе [25] выявлен повышенный риск РГШ, сопровождающий пародонтит (ОШ 0,999, 95% ДИ 0,999–1,000, $p=0,041$), в частности повышенный риск рака ротовой полости (ОШ 0,999, 95% ДИ 0,999–1,000, $p=0,022$). В результате исследования потенциальных медиаторов *Fusobacterium nucleatum* оказался вероятным триггером в стимулирующем эффекте пародонтита на рак ротовой полости (ОШ 0,999, 95% ДИ 0,998–1,000, $p=0,021$). В недавнем иранском обзоре [26] также приводятся данные, свидетельствующие о связи микробиома полости рта с РГШ и некоторыми видами рака ЖКТ.

Рак молочной железы

В китайском метаанализе (8 исследований, в которых приняли участие 168 111 человек) сводные оценки с учетом скорректированных данных показали [27], что болезни пародонта увеличивали восприимчивость к РМЖ (относительный риск – RR 1,18, 95% ДИ 1,11–1,26, I^2 17,6%). В другом китайском метаанализе [28], включавшем 11 исследований и 173 162 участников, показано, что болезни пародонта увеличивают риск РМЖ в 1,22 раза (RR 1,22, 95% ДИ 1,06–1,40). В более позднем метаанализе [29] была установлена связь с заболеваемостью РМЖ (отношение рисков – HR 1,26, 95% ДИ 1,11–1,43; $p=0,0001$) и с общей смертностью от рака (HR 1,40, 95% ДИ 1,24–1,58). В итальянском систематическом обзоре и метаанализе [8] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для РМЖ (HR 1,11, 95% ДИ 1,00–1,23). На повышение риска развития РМЖ у пациентов, страдающих заболеваниями пародонта, указывают обзоры британских и американских [11], бразильских ученых [12], стоматологов из Саудовской Аравии [30].

В систематическом обзоре (поиск в базах данных The Central Register of Controlled Trials, EMBASE, EBSCO, NCBI и MEDLINE проводился с 01.01.1983 по 31.03.2022) и метаанализе учеными из Испании и Нидерландов [31] определена важность состояния пародонта для патогенеза РМЖ (RR 1,24, 95% ДИ 1,01–1,30). Авторами отмечено, что 78,7% источников указывают на наличие положительной корреляции между РМЖ и пародонтальной бактерией *F. nucleatum*. Риск развития

РМЖ увеличивался при значительных уровнях орального *F. nucleatum* при наличии гингивита/пародонтита (RR 1,78, 95% ДИ 1,63–1,91).

В обзорах ученых из Южной Африки [32] и Китая [33] рассматриваются механизмы возможной связи *F. nucleatum* с развитием РМЖ. Так, китайские ученые в обзоре 2024 г. [33] суммировали известные механизмы того, как *F. nucleatum* транслоцируется, колонизирует опухоли молочной железы и способствует канцерогенезу. Отмечено, что *F. nucleatum* транслоцируется в ткань молочной железы через ось «молочная железа–кишечник», гематогенную передачу и прямой контакт с соском. Впоследствии *F. nucleatum* использует аутотранспортерный белок fusobacterium 2 для колонизации РМЖ и использует факторы вирулентности адгезин A fusobacterium и липополисахарид для стимуляции пролиферации. Кроме того, повышенная регуляция матриксной металлопротеиназы-9, вызванная *F. nucleatum*, не только запускает воспалительную реакцию, но и способствует развитию микросреды, способствующей развитию опухоли. Помимо провоспалительного эффекта, *F. nucleatum* может также участвовать в уклонении опухоли от иммунного ответа, что достигается посредством воздействия факторов вирулентности на рецепторы иммунных контрольных точек, которые в высокой степени экспрессируются на Т-клетках, естественных клетках-киллеров и лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль. Ученые из Южной Африки [32] отмечают, *F. nucleatum* может способствовать прогрессированию РМЖ посредством активации пути Toll-like-рецептора 4 и подавления иммунной системы. Это приводит к росту клеток и устойчивости к лечению посредством аутофагии, а также иммунного уклонения. Североамериканские стоматологи отмечают, что *F. nucleatum* усиливает рост опухоли и метастазирование при РМЖ за счет снижения инфильтрации Т-клеток [34].

Рак легких

Связь патологии пародонта и заболеваний органов дыхания находится на начальном этапе изучения. Можно предполагать их непосредственную связь по оси «рот–легкие» [35]. Близость и непрерывность полости рта и дыхательных путей позволяет микробиому полости рта быть основным определяющим фактором легочного микробиома [36]. Можно выделить и два основных пути транслокации пародонтальных бактерий в легкие – аэрогенный и аспирационный [35].

В китайском метаанализе (поиск в базах PubMed, Scopus и ScienceDirect проводился по состоянию на 10.06.2015), включавшем когортные и вложенные исследования «случай–контроль», изучавшие риск рака легких у пациентов с заболеваниями пародонта [37], показано, что сводные оценки, основанные на скорректированных данных (321 420 человек), показали, что заболевания пародонта были связаны со значительным риском рака легких (скорректированное HR – аHR 1,24, 95% ДИ 1,13–1,36). В последующем систематическом обзоре (поиск в базах PubMed, EMBASE, MED-

LINE, CENTRAL и ClinicalTrials.gov по состоянию на 01.01.2020) и метаанализе сводные оценки, основанные на скорректированных данных [38], показали связь между заболеваниями пародонта и значительным риском рака легких как в когортных исследованиях (aHR 1,40, 95% ДИ 1,25–1,58; I² 8,7%), так и в исследованиях «случай–контроль» (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,16–1,98; I² 36,5%).

В индийско-американском метаанализе (поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, MEDLINE по ноябрь 2020 г.) объединенный анализ показал [39], что патология пародонта был значительно связана с повышенным риском рака легких (RR 1,71, 95% ДИ 1,61–1,81; p<0,01). В индийском систематическом обзоре (исследования с 2010 по 2022 г.) и метаанализе [40] в группе с заболеваниями пародонта по сравнению с группой с непародонтальными заболеваниями отмечен повышенный риск рака легких (RR 1,41, 95% ДИ 1,32–1,52, p<0,00001).

В 2024 г. опубликованы результаты [41] южнокорейского общенационального когортного исследования (72 658 человек с хроническим пародонтитом в период с 2005 по 2019 г и подобранных по возрасту и полу контрольных лиц в соотношении 1:1). Риск возникновения рака легких был значительно выше в когорте хронического пародонтита, чем в контрольной когорте (aHR 2,27, 95% ДИ 1,94–2,65). Риск возникновения рака легких был в 2,45 раза и 2,10 раза выше в когортах легкой и умеренно-тяжелой степени тяжести хронического пародонтита, чем в контрольной группе. Риск возникновения рака легких был выражено выше в возрастной группе 40–59 лет, среди женщин и среди людей, которые никогда не курили.

В итальянском систематическом обзоре (в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, ISI Web of Science, Cochrane Central и EMBASE на первоначальном этапе найдено 490 публикаций) и последующем метаанализе [8] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для рака легких (HR 1,24, 95% ДИ 1,06–1,45). В южнокорейском общенациональном когортном исследовании (всего 713 201 участников, 53 075 имели пародонтит и были помещены в группу пародонтита, остальные составили контрольную группу; период наблюдения с января 2003 г. по декабрь 2015 г.) [10] отмечена значимая ассоциация с раком легких (aHR 1,127, 95% ДИ 1,008–1,260; p=0,0353).

На повышение риска рака легких при наличии заболеваний пародонта указывает также ряд других обзоров [7, 11, 12].

В китайском систематическом обзоре (поиск в базах данных Medline, Embase, PubMed и Cochrane Library, 3559 исследований) и метаанализе отмечено, что более низкое альфа-разнообразие микробиома полости рта может быть связано с более высоким риском рака легких. Авторы рассматривают *F. nucleatum* (HR 2,27, 95% ДИ 1,13–4,58, p=0,02) в качестве потенциального микробного кандидата на роль биомаркеров рака легких [42]. Связь рака легких с заболеваниями пародонта воз-

можна с учетом прямого взаимодействия микробиоты полости рта как по оси «рот–легкие», так и опосредованно по оси «рот–кишечник–легкие» [35].

Урологический рак

В китайском обзоре [43] отмечается, что эпидемиологические данные и обнаружение микробиоты полости рта в органах мочеполовой системы указывают на возможное наличие оси «рот – мочеполовая система», и микробиота полости рта может быть вовлечена в патогенез рака мочеполовой системы.

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [10] отмечена значимая ассоциация между пародонтитом и раком мочевого пузыря ($aHR\ 1,307,\ 95\%\\DI\ 1,071\text{--}1,595;\ p=0,0085$). В китайском метаанализе (5 когортных исследований, включающих 1104 случая рака мочевого пузыря у 298 476 участников) сводные оценки, основанные на скорректированных данных [44], показали, что пародонтит связан с умеренным риском рака мочевого пузыря ($aHR\ 1,09,\ 95\%\\DI\ 0,95\text{--}1,25$).

В норвежском проспективном когортном исследовании (в группе 621 мужчины без предшествующих диагнозов рака в течение периода наблюдения 17,5 года у 221 человека развился рак) изучался риск рака по уровню антител к анаэробным оральным бактериям пародонта [45]. Авторами установлено, что уровни антител к двум оральным бактериям *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* показали обратную связь риска с заболеваемостью определенными видами рака: *T. forsythia* – с раком мочевого пузыря, *T. denticola* – с раком мочевого пузыря и раком толстой кишки. Авторы считают, что сниженный иммунологический ответ на инфекцию полости рта/пародонта является фактором риска с точки зрения этиологии рака.

В китайском двунаправленном двухвыборочном менделевском рандомизированном исследовании [46] установлены положительные генетические корреляции между пародонтитом и раком почки (ОШ 1,287, 95% DI 1,04–1,594; $p=0,020$).

Рак предстательной железы

В китайском систематическом обзоре (поиск публикаций в базах данных MEDLINE, Embase, Web of Sciences и Cochrane Library по апрель 2020 г.) и последующем метаанализе когортных исследований (9 исследований, включающих 3353 случая РПЖ с 440 911 участниками) было отмечено, что заболевания пародонта значительно увеличивают риск РПЖ в 1,4 раза ($HR\ 1,4,\ 95\%\\DI\ 1,16\text{--}1,70;\ p=0,001;\ I^2\ 76,1\%$) по сравнению с нормальным состоянием [47]. Риск развития РПЖ не был значимым у пациентов, получавших нехирургическую пародонтальную терапию ($HR\ 1,22,\ 95\%\\DI\ 0,86\text{--}1,73;\ p=0,272;\ I^2\ 65,2\%$). В другом систематическом обзоре и метаанализе когортных и контролируемых исследований [48] была установлена значимая связь заболеваний пародонта с РПЖ ($RR\ 1,17,\ 95\%\\DI\ 1,07\text{--}1,27;\ p=0,001$). Сходные данные были получены в бразильском метаанализе [49].

В итальянском систематическом обзоре и метаанализе [8] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для РПЖ ($HR\ 1,25,\ 95\%\\DI\ 1,04\text{--}1,51$). В метаанализе китайских стоматологов [9] показано, что лица с пародонтитом могут иметь повышенный риск РПЖ ($HR\ 1,20,\ 95\%\\DI\ 1,09\text{--}1,31$) со статистической значимостью по сравнению с теми, у кого нет пародонтита. На повышение риска РПЖ при наличии заболеваний пародонта указывает также ряд других обзоров [11, 12].

В обзоре американских ученых [50] отмечено, роль воспалительных реакций в предстательной железе как факторов злокачественности, по-видимому, предопределяется пародонтальными патогенами и/или воспалительными медиаторами пародонтита. Целью американского исследования [51] были выявление и сравнение наличия специфических пародонтальных патогенов в областях доброкачественной гиперплазии, воспаления предстательной железы (хронический простатит) и РПЖ. Авторами установлено, что экспрессия *F. nucleatum* в тканях предстательной железы была в 9, 11,9 и 10,3 раза выше при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатите и РПЖ соответственно ($p<0,05$) по сравнению с нормальной тканью.

Опухоли кроветворных и лимфоидных тканей

В китайском систематическом обзоре (поиск исследований в базах данных PubMed, Web of Science и MEDLINE) и метаанализе (6 исследований) объединенный анализ [52] показал, что патология пародонта была значительно связана с повышенным риском развития опухолей кроветворных и лимфоидных тканей ($RR\ 1,17,\ 95\%\\DI\ 1,07\text{--}1,27;\ p=0,0001$). Стратифицированный анализ показал, что связь патологии пародонта с развитием опухолей кроветворных и лимфоидных тканей оставалась значимой у никогда не куривших лиц ($RR\ 1,28,\ 95\%\\DI\ 1,07\text{--}1,54;\ p=0,007$) и в американской популяции ($RR\ 1,17,\ 95\%\\DI\ 1,05\text{--}1,30;\ p=0,003$). В итальянском систематическом обзоре и метаанализе [9] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для гематологического рака ($HR\ 1,30,\ 95\%\\DI\ 1,11\text{--}1,53$). В метаанализе китайских стоматологов [9] показано, что лица с пародонтитом могут иметь повышенный риск гематологических злокачественных новообразований ($HR\ 1,19,\ 95\%\\DI\ 1,09\text{--}1,29$). В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [10] наблюдалась значимая ассоциация между пародонтитом и гематологическими злокачественными новообразованиями ($aHR\ 1,394,\ 95\%\\DI\ 1,039\text{--}1,872;\ p=0,0270$).

Рак щитовидной железы

В популяционном тайваньском исследовании «случай–контроль» [53] связи РЩЖ с хроническим пародонтитом (2775 пациентов с диагнозом РЩЖ, сопоставленных с 8325 контрольными лицами) анализ хи-квадрат продемонстрировал значительное различие в распространенности хронического пародонтита между пациентами с диагнозом РЩЖ и контрольной группой, с

показателями распространенности 38,5% и 24,1% соответственно ($p<0,001$). ОШ наличия предшествующего хронического пародонтита среди пациентов с РЩЖ по сравнению с контрольной группой составило 1,991 (95% ДИ 1,816–2,184, $p<0,001$). Связь была схожей между половами, давая скорректированные ОШ 1,991 (95% ДИ 1,816–2,184) для мужчин и 1,962 (95% ДИ 1,765–2,182) для женщин, что указывает на статистически значимую более высокую распространность хронического пародонтита как у мужчин, так и у женщин с диагнозом РЩЖ по сравнению с контрольной группой. В заключение авторы отметили, что полученные результаты исследования указывают на то, что хронический пародонтит является потенциальным фактором риска развития РЩЖ, что подчеркивает важность комплексного наблюдения за состоянием здоровья и профилактических стратегий, охватывающих здоровье полости рта [53].

Таким образом, возможна связь между патологией пародонта не только с раком ЖКТ, но и с заболеваемостью другими злокачественными новообразованиями в отдаленных местах. Патогенетически могут быть задействованы различные пути, включая индукцию хронического системного воспалительного состояния и распространение оральных патобионтов (прежде всего *Porphyromonas gingivalis* и *F. nucleatum*) с канцерогенным потенциалом [21]. Пародонтит может способствовать слабо выраженному системному воспалению и фенотипическим изменениям в мононуклеарных

клетках, что приводит к высвобождению свободных радикалов и цитокинов, а также к деградации внеклеточного матрикса, что является механизмами, вовлеченными в канцерогенные и метастатические процессы. В свою очередь, транзиторное гематогенное распространение (транслокация) или микроаспирация/проглатывание пародонтальных бактерий и их факторов вирулентности, таких как коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаина, липополисахариды и фимбрии, вызывающих deregulation врожденных иммунных и воспалительных реакций, может привести к колонизации чужеродными бактериями множественных микросред организма [21].

Заключение

Как видно из представленного обзора, эпидемиологические исследования, проведенные на разных континентах, предполагают наличие положительной связи патологии пародонта с общим риском рака и определенными видами рака, причем не только ЖКТ, но и других локализаций. Будущие исследования взаимосвязи заболеваний пародонта и отдельных видов рака открывают новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний различной локализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res* 2021;100(8):798-809. DOI: 10.1177/0022034521995157
- O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med* 2023;36(2):313-24. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1
- Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «пародонтит». Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014
- Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 (in Russian).
- Bizuayehu HM, Ahmed KY, Kibret GD et al. Global Disparities of Cancer and Its Projected Burden in 2050. *JAMA Netw Open* 2024;7(11):e2443198. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.43198
- Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000* 2000;23(3):9-12. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x
- Pai SI, Matheus HR, Guastaldi FPS. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev* 2023;4(4):e166-e175. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00021-1
- Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):49-58. DOI: 10.1093/epirev/mxx006
- Corbella S, Veronesi P, Galimberti V et al. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(4):e0195683. DOI: 10.1371/journal.pone.0195683
- Ma H, Zheng J, Li X. Potential risk of certain cancers among patients with Periodontitis: a supplementary meta-analysis of a large-scale population. *Int J Med Sci* 2020;17(16):2531-43. DOI: 10.7150/ijms.46812
- Kim EH, Nam S, Park CH et al. Periodontal disease and cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Front Oncol* 2022;12:901098. DOI: 10.3389/fonc.2022.901098
- Higham J, Scannapieco FA. Epidemiological associations between periodontitis and cancer. *Periodontol 2000* 2024. DOI: 10.1111/prd.12599. Online ahead of print.
- Villar A, Mendes B, Viégas M et al. The relationship between periodontal disease and cancer: Insights from a Systematic Literature Network Analysis. *Cancer Epidemiol* 2024;91:102595. DOI: 10.1016/j.canep.2024.102595
- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-58. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547
- Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev* 2023;59:273-80. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003
- Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;223(3):14-24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
- Trukhan D.I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3):14-24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24 (in Russian).
- Baima G, Ribaldone DG, Romano F et al. The Gum-Gut Axis: Periodontitis and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)* 2023;15(18):4594. DOI: 10.3390/cancers15184594
- Kaliyamoorthy S, Priya Sayeem S, Gowdhaman N et al. Association of Periodontal Red Complex Bacteria With the Incidence of Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2024;16(4):e59251. DOI: 10.7759/cureus.59251
- Zhang Y, Sun C, Song EJ et al. Is periodontitis a risk indicator for gastrointestinal cancers? A meta-analysis of cohort studies. *J Clin Periodontol* 2020;47(2):134-47. DOI: 10.1111/jcpe.13217
- Madugula S, Dhamodhar D, DP et al. Oral dysbiosis and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Indian J Gastroenterol* 2024;43(4):729-39. DOI: 10.1007/s12664-024-01546-w
- Wang Q, Gu WJ, Ning FL et al. Association between Periodontal Diseases and the Risk of Site-Specific Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res* 2024;103(10):962-72. DOI: 10.1177/00220345241263768

21. Baima G, Minoli M, Michaud DS et al. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol 2000* 2023; DOI: 10.1111/prd.12540
22. Zeng XT, Deng AP, Li C et al. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2013;8(10):e79017. DOI: 10.1371/journal.pone.0079017
23. Xu S, Zhang G, Xia C, Tan YH. Associations Between Poor Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(10):2128-42. DOI: 10.1016/j.joms.2018.10.009
24. Kwak S, Wang C, Usyk M et al. Oral Microbiome and Subsequent Risk of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol* 2024;p.e244006. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.4006. Online ahead of print.
25. Xiong J, Liu H, Li C et al. Linking periodontitis with 20 cancers, emphasis on oropharyngeal cancer: a Mendelian randomization analysis. *Sci Rep* 2024;14(1):12511. DOI: 10.1038/s41598-024-63447-4
26. Aghili S, Rahimi H, Hakim LK et al. Interactions Between Oral Microbiota and Cancers in the Aging Community: A Narrative Review. *Cancer Control* 2024;(31):10732748241270553. DOI: 10.1177/10732748241270553
27. Shi T, Min M, Sun C et al. Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Periodontol* 2018;45(9):1025-33. DOI: 10.1111/jcpp.12982
28. Shao J, Wu L, Leng WD et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Front Oncol* 2018;(8):601. DOI: 10.3389/fonc.2018.00601
29. Wang K, Zhang Z, Wang Z. Assessment of the association between periodontal disease and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Peer J* 2022;(10):e14320. DOI: 10.7717/peerj.14320
30. Issrani R, Reddy RJ, El-Metwally TH, Prabhu N. Periodontitis as a Risk Factor for Breast Cancer – What We Know Till Date? *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(10):3109-14. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3109
31. Gaba FI, González RC, Martínez RG. The Role of Oral Fusobacterium nucleatum in Female Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dent* 2022;(2022):1876275. DOI: 10.1155/2022/1876275
32. Van der Merwe M, Van Niekerk G, Botha A, Engelbrecht AM. The onco-immunological implications of Fusobacterium nucleatum in breast cancer. *Immunol Lett* 2021;(232):60-6. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.02.007
33. Guo X, Yu K, Huang R. The ways Fusobacterium nucleatum translocate to breast tissue and contribute to breast cancer development. *Mol Oral Microbiol* 2024;39(1):1-11. DOI: 10.1111/omi.12446
34. Akbari E, Epstein JB, Samim F. Unveiling the Hidden Links: Periodontal Disease, Fusobacterium Nucleatum, and Cancers. *Curr Oncol Rep* 2024. DOI: 10.1007/s11912-024-01591-w. Online ahead of print.
35. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность болезней органов дыхания и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(13):270-8. DOI: 10.21518/ms2024-300
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of respiratory diseases and periodontal diseases. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(13):270-8. DOI: 10.21518/ms2024 (in Russian).
36. Mammen MJ, Scannapieco FA, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontol 2000* 2020;83(1):234-41. DOI: 10.1111/prd.12301
37. Zeng XT, Xia LY, Zhang YG et al. Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Periodontol* 2016;87(10):1158-64. DOI: 10.1902/jop.2016.150597
38. Wang J, Yang X, Zou X et al. Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2020;55(5):581-93. DOI: 10.1111/jre.12772
39. Kesharani P, Kansara P, Kansara T et al. Is Periodontitis a Risk Factor for Lung Cancer? A Meta-Analysis and Detailed Review of Mechanisms of Association. *Contemp Clin Dent* 2022;13(4):297-306. DOI: 10.4103/cdd.ccd_117_22
40. Verma UP, Singh P, Verma AK. Correlation Between Chronic Periodontitis and Lung Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus* 2023;15(3):e36476. DOI: 10.7759/cureus.36476
41. Kim BG, Lee H, Lee SK et al. Chronic periodontitis and risk of lung cancer: a nationwide cohort study. *Front Oncol* 2024;(14):1413590. DOI: 10.3389/fonc.2024.1413590
42. Zhang K, He C, Qiu Y et al. Association of oral microbiota and periodontal disease with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract* 2023;23(3):101897. DOI: 10.1016/j.jebdp.2023.101897
43. Yuan S, Fang C, Leng WD et al. Oral microbiota in the oral-genitourinary axis: identifying periodontitis as a potential risk of genitourinary cancers. *Mil Med Res* 2021;8(1):54. DOI: 10.1186/s40779-021-00344-1
44. Xie WZ, Jin YH, Leng WD et al.; BPSC investigators. Periodontal Disease and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 298476 Participants. *Front Physiol* 2018;(9):979. DOI: 10.3389/fphys.2018.00979
45. Lund Häheme L, Thelle DS, Rønningen KS et al. Low level of antibodies to the oral bacterium *Tannerella forsythia* predicts bladder cancers and *Treponema denticola* predicts colon and bladder cancers: A prospective cohort study. *PLoS One* 2022;17(8):e0272148. DOI: 10.1371/journal.pone.0272148
46. Li B, Lin Y, Yang Y et al. Patients with periodontitis might increase the risk of urologic cancers: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Int Urol Nephrol* 2024;56(4):1243-51. DOI: 10.1007/s11255-023-03858-w
47. Guo Z, Gu C, Li S et al. Periodontal disease and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int Braz J Urol* 2021;47(6):1120-30. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0333
48. Wei Y, Zhong Y, Wang Y, Huang R. Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021;26(4):e459-e465. DOI: 10.4317/medoral.242308
49. Pilati SFM, Pilati PVF. Does periodontal disease have an association with prostate cancer? *Evid Based Dent* 2021;22(4):140-2. DOI: 10.1038/s41432-021-0213-z
50. Da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol* 2019;7(1):1-10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30906801/
51. Alluri LSC, Paes Batista da Silva A, Verma S et al. Presence of Specific Periodontal Pathogens in Prostate Gland Diagnosed With Chronic Inflammation and Adenocarcinoma. *Cureus* 2021;13(9):e17742. DOI: 10.7759/cureus.17742
52. Wu Y, Shi X, Li Y et al. Hematopoietic and lymphatic cancers in patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(1):e21-e28. DOI: 10.4317/medoral.23166
53. Yang TH, Cheng YF, Lin HC, Chen CS. A population-based study on the associations of thyroid cancer with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2024. DOI: 10.1002/JPER.24-0311. Online ahead of print.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: oooo-0002-4721-6605

Новиков Александр Юрьевич – ассистент каф. общей хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Поступила в редакцию: 19.11.2024

Поступила после рецензирования: 12.12.2024

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Anatoly F. Sulimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: oooo-0002-4721-6605

Alexander Yu. Novikov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Received: 19.11.2024

Revised: 12.12.2024

Accepted: 30.01.2025



Клинический случай

Клинический разбор случаев аллергии и атопии на слизистой оболочке полости рта

И.К. Луцкая[✉]

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
 ✉lutskaja@mail.ru

Аннотация

На слизистой оболочке полости рта нередко обнаруживаются элементы поражения, характеризующие атопическую или аллергическую реакцию. Диагностика бывает затруднена в силу сходства симптомов и клинических проявлений, а потому требует дополнительных лабораторных исследований и обязательной консультации аллерголога, иммунолога. Назначается комплексное лечение профильными специалистами.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, аллергия, атопия.

Для цитирования: Луцкая И.К. Клинический разбор случаев аллергии и атопии на слизистой оболочке полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 12–16. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00606

Clinical Case

Manifestation of allergic and atopic reactions on the mucosa of the oral cavity

Irina K. Lutskaya[✉]

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
 ✉lutskaja@mail.ru

Abstract

Elements of damage that characterize an atopic or allergic reaction are often found on the oral mucosa. Diagnosis can be difficult due to the similarity of symptoms and clinical manifestations, and therefore requires additional laboratory tests and mandatory consultation with an allergist and immunologist. Treatment is prescribed comprehensively by specialized specialists.

Keywords: oral mucosa, allergy, atopy.

For citation: Lutskaya I.K. Manifestation of allergic and atopic reactions on the mucosa of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 12–16 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00606

Введение

Проявления на слизистой оболочке полости рта (СОПР) аллергического статуса очень разнообразны и сопровождают многие заболевания внутренних органов и систем человека. Пищевые антигены, химические вещества, медикаменты могут стать аллергенами для здорового организма, а при врожденных нарушениях иммунитета – вызывать атопические реакции [1, 2]. Любое из иммунных поражений (реакции немедленного типа – I, II, III, реакция замедленного типа – IV) способно приводить к нарушениям состояния СОПР. Анафилактическая или атопическая реакция возникает немедленно или в течение ближайших часов у сенсибилизованных лиц, провоцируя крапивницу, бронхоспазм, анафилактический шок при взаимодействии антиген–антитело.

Анафилактический шок может возникнуть под влиянием ничтожно малого количества аллергена, который попадает в кровь больного при медикаментозной терапии или введении сыворотки. Он проявляется зудом кожи головы, языка, покраснением всего тела. Развиваются затрудненное дыхание, бронхоспазм, отек слизистой оболочки (СО) верхних дыхательных путей, понижение кровяного давления, потеря сознания. Местными проявлениями могут быть крапивница, сенной насморк, бронхиальная астма, отек Квинке [1, 3, 4].

Реакция Артюса (III тип) характеризуется некрозом, возникающим в результате поражения сосудов. Комплексы антиген–антитело осаждаются в сосудистой стенке, последняя становится рыхлой, кровообращение замедляется, возникают тромбы, закупорка сосуда, окружающие ткани некротизируются. Примерами являются многоформная эритема, гранулоцитопения, агранулоцитоз. Лейкоцитопения может проявляться амидопирином, сульфонамидами, хлорамфениколом, тиоурацилом, золотом, соединениями мышьяка. При этом нередки проявления со стороны полости рта.

При замедленной реакции IV типа лимфоцитарные факторы активируют мононуклеарные клетки, индуцируя воспаление с инфильтрацией тканей. Подобные процессы происходят на СО рта при микробных аллергиях, туберкулезе, рецидивирующем афтозном стоматите, контактном дерматите [5–7].

Лечение аллергических и атопических проявлений требуется комплексное. Местную терапию поражения СОПР назначает стоматолог, учитывая этиотропные, патогенетические и симптоматические звенья аллергии или атопии [3, 5, 8–10].

Цель настоящего исследования – анализ эффективности диагностики и лечения основных проявлений на СОПР аллергических и атопических реакций.

Материал и методы

Выполнены ретроспективный анализ медицинской документации, а также оценка результатов собственных клинических наблюдений, в том числе консультаций и консилиумов, на базе Городской клинической стоматологической поликлиники г. Минска за период 6 лет. Обследование пациентов, обращающихся за помощью, производилось на современном оборудовании в соответствии с утвержденными протоколами. Лабораторные исследования осуществлялись в специализированных учреждениях с применением информативных способов оценки общего статуса и локальных изменений показателей гомеостаза.

Результаты и обсуждение

Приводим анализ оценки статуса и описание основных проявлений на СОПР и красной кайме губ в клинических случаях аллергических и атопических заболеваний.

При **ангионевротическом отеке Квинке** пациент предъявляет жалобы на деформацию лица, напряжение в тканях, иногда отмечается зуд. Значительная припухлость мягких тканей, со слов больного, развивается в течение нескольких минут, иногда часов под воздействием аллергенов различной природы: пищевых, медикаментозных, бактериальных.

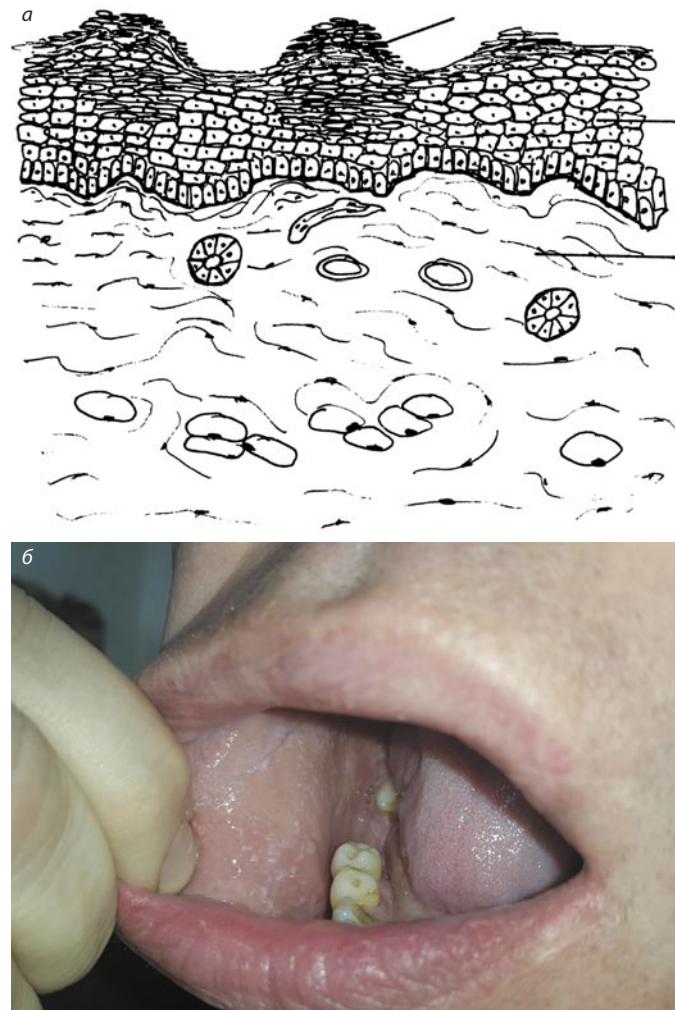
При осмотре обнаруживается ограниченный отек мягких тканей, который располагается чаще на верхней губе, веках. Реже он распространяется на язык, нижнюю губу, перемещаясь на шею, вплоть до гортани с угрозой асфиксии. Кожа напряжена, имеет плотно-эластичную консистенцию заинтересованного участка. Отек может удерживаться от нескольких часов до нескольких суток, проходит бесследно, однако обычно рецидивирует. При обследовании зубных рядов нередко удается выявить очаг хрониосепсиса в полости рта. Причиной отека могут также стать чувствительность к холоду, заболевания желудка, печени, «вегетососудистая дистония».

Лечение требует исключения провоцирующих факторов. Для местного воздействия стоматологом назначается симптоматическое лечение, обязательна санация полости рта. Общую гипосенсибилизирующую терапию осуществляют врач-аллерголог или иммунолог.

При **аллергическом контактном дерматите (стоматите)** пациента беспокоят зуд, жжение, чувство жара на участках контакта с раздражающим веществом. Симптомы могут выходить за пределы зон воздействия аллергенов. Триггером, как выясняется из анамнеза, может быть химическая соль хрома, никеля, кобальта, формальдегидная смола, косметическое средство, инсектицид, синтетическое моющее вещество, лекарственный препарат локального применения. При общем осмотре кожных покровов на фоне выраженного отека соединительной ткани выявляются элементы поражения в виде разнообразной сыпи. Определяется истинный полиморфизм высыпаний (пятна, папулы, везикулы и реже пустулы), в том числе на коже лица.

Рис. 1. Папулезная сыпь: а – схема; б – на СО.

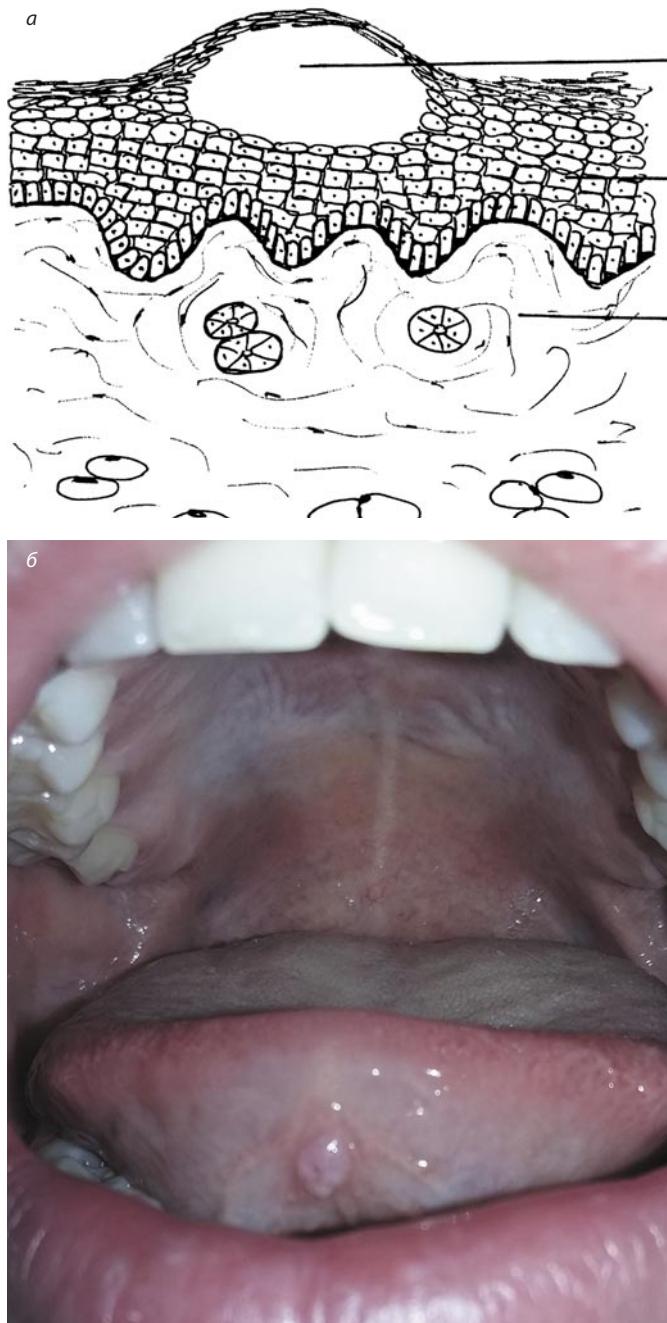
Fig. 1. Papular rash: a – scheme, b – on the mucous membrane.



В практике стоматолога рассматриваются случаи, когда в процесс вовлекаются СО: возникают отек, эритема, геморрагия, папулы, пузырьки или пузыри (рис. 1, 2). Они быстро лопаются с образованием болезненных эрозий. Высыпания локализуются на участках, подверженных травме, либо по всей СОПР. Стоматит может развиваться у лиц, использующих протезы, при непереносимости материалов для их изготовления, например пластмассы. При длительном воздействии кроме острой воспалительной реакции может проявляться гиперплазия участков СО (рис. 3). В редких клинических случаях, при сочетании с механическим раздражением, к воспалению присоединяется гиперкератоз (рис. 4).

При развитии острого периода фиксированной **токсикодермии** пациента беспокоят интенсивный зуд, наличие папул, везикул, располагающихся на эритематозной основе участков гладкой кожи и на СО. Они сопровождаются экскориацией и эрозиями, выделением серозного экссудата. Может возникать одно или несколько округлых или овальных отечных гиперемированных пятен, в центре которых формируется пу-

Рис. 2. Пузырьковый элемент: а – схема, б – на СО языка.
 Fig. 2. Bullous element: a – scheme, b – on the mucous membrane of the tongue.



зырь. После того как воспалительные явления стихают, пятно существует еще длительное время.

Экзематозный хейлит (экзема губ) может протекать самостоятельно или сопровождает общую экзему, поэтому выявляется врачом любой специализации. Пациента беспокоят зуд, жжение, затрудненное открывание рта, сопровождающиеся развитием эритемы и пузырьков. Требуется тщательный опрос пациента, поскольку аллергенами могут быть самые различные факторы (очаг одонтогенной инфекции, микробы, пищевые вещества, медикаменты, металлы типа никеля и хрома, амальгама, зубная паста). Возникновению экземы может предшествовать заеда или трещины. Крас-

Рис. 3. Выраженная гиперплазия СО десны.
 Fig. 3. Severe gingival mucosal hyperplasia.



Рис. 4. Гиперкератоз нижней поверхности языка.
 Fig. 4. Hyperkeratosis on the lower surface of the tongue.



ная кайма и окружающая кожа отечны, гиперемированы, затем образуются чешуйки и начинается шелушение. Возможно развитие мелких узелков. Далее появляются мокнущие, мелкие везикулезные элементы, быстро подсыхающие в желтоватые или желтовато-серые корочки.

Клиническая картина отличается полиморфизмом, который имеет эволюционный характер: первичные высыпания предшествуют вторичным. При отсутствии лечения возникают рецидивы и процесс приобретает хроническое течение. Состояние может осложняться образованием болезненных, иногда кровоточащих трещин.

Пациентов с экземой губ необходимо консультировать у специалиста с исследованием аллергологического статуса – тестирование с набором стандартных аллергенов. Микробиологический анализ соскоба со

Рис. 5. Атопический хейлит (легкое течение).
Fig. 5. Atopic cheilitis (mild).



дна трещин дополняется специфическими тестами (на стрептококковый аллерген).

Комплексное лечение заключается в гипосенсибилизации организма, назначении седативных средств. Местное воздействие, назначаемое стоматологом, требует симптоматического и патогенетического лечения, в том числе применения кортикостероидных препаратов. Обязательна санация полости рта.

При **атопическом дерматите** (легкое течение) пациента беспокоят слабый зуд, легкая гиперемия, незначительная экссудация, небольшое шелушение, единичные папулы, везикулы (рис. 5). Увеличение лимфатических узлов незначительное. При средней тяжести – зуд умеренный. Имеются множественные очаги поражения кожи и СО с экссудацией или лихенификацией, расчесы и геморрагические корки. Лимфатические узлы ощутимо увеличены (до размера фасоли). При тяжелом течении пациент предъявляет жалобы на зуд сильный, мучительный, часто пароксизмальный, серьезно нарушающий сон и самочувствие. Обнаруживаются множественные сливающиеся очаги поражения, выраженная экссудация или лихенификация, глубокие трещины, эрозии, множественные геморрагические корки, практически все группы лимфатических узлов увеличены до размеров лесного ореха.

Триггером атопического дерматита может служить истинно аллергенный (белковые вещества) и другой раздражитель (химические вещества небелковой природы: пищевые добавки, красители одежды, перегревание, сухой воздух, расчесывание кожи, стресс). Причем неаллергенные факторы усиливают либо вызывают симптомы дерматита самостоятельно. У больных с хроническим атопическим воспалением изменения могут существовать одновременно на разных участках кожи и СОПР.

Диагностические критерии атопического дерматита (стоматита) сочетают субъективное ощущение зуда и объективных анамнестических признаков: дерматита; наличия у ближайших родственников аллергического статуса;

распространенной сухости кожи; развития дерматита в период до 2-летнего возраста. Лабораторные исследования включают иммунологические, серологические, аллергологические тесты. Повышенный уровень концентрации общего сывороточного иммуноглобулина Е, эозинофилия могут свидетельствовать в пользу атопического генеза стоматита. Для обнаружения специфического сывороточного иммуноглобулина Е используют радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ, множественный аллергосорбентный тест и другие методы *in vitro*. Обследование для выявления вирусов или бактерий, провоцирующих осложнения, наиболее часто обнаруживает вирус герпеса, дерматофиты, стрептококки, стафилококки, грибковую флору.

В схеме лечения атопического дерматита предусматривается устранение сухости кожи при помощи увлажняющих и смягчающих средств. Антибактериальные и противогрибковые препараты используются как самостоятельно, так и в двойном (глюкокортикоид и антибиотик или противогрибковое средство), а также в тройном сочетании (глюкокортикоид, антибиотик и противогрибковое средство): Пимафукорт, Тридерм, Акридерм. Противовоспалительную активность оказывают глюкокортикоиды «повышенной безопасности»: Адвантан (метилпреднизолона ацепонат), Афлодерм (алклометазона дипропионат), Локоид (гидрокортизона 17-бутират), Элоком (мометазона фуроат). Адвантан можно наносить на любые области, в том числе лицо. Афлодерм используют от 1 до 3 раз в сутки. Локоид применяется для лечения дерматита, включая кожу лица. Элоком можно наносить на кожу лица однократно в течение суток.

Атопический хейлит может протекать самостоятельно либо сопровождать общую картину атопического дерматита. Заболевание начинается остро, вызывая зуд и четко ограниченную розовую эритему, иногда отмечается отечность красной каймы губ. На месте расчесов появляются корочки. Острые явления стихают, развивается лихенизация: красная кайма инфильтрирована, покрыта мелкими чешуйками, тонкими бороздками. В углах рта образуются мелкие трещины. Процесс не переходит на СО и зону Клейна, захватывая кожу вокруг губ. Атопический хейлит протекает длительно, обострения возникают преимущественно в осенне-зимний период, летом наступает ремиссия.

У детей клиника проявляется особенно ярко: отечность кожи в околосоротовой области, инфильтрация и шелушение красной каймы губ, радиальная исчерченность. Характерны папулезные высыпания в углах рта. Атопический хейлит и его рецидивы имеют косметические последствия (изменение цвета, архитектоники губ), нарушают питание ребенка, препятствуют санации полости рта. Могут возникать психосоматические нарушения. К окончанию полового созревания у большинства подростков наблюдается самоизлечение, однако могут сохраняться незначительные высыпания, преимущественно в углах рта.

Для уточнения диагноза требуется консультация иммунолога, аллерголога, дерматолога. Специальные аллергологические тесты основаны на генетической предрасположенности к атопии.

Для оценки аллергической реакции *in vivo* на интактном участке СО (чаще на небе) осуществляют мукозную пробу. Изготавливают съемные протезы с двумя углублениями на внутренней поверхности. Одно заполняется водным раствором аллергена, второе – физиологическим раствором. Протез укрепляют на зубах. Спустя 15–25 мин его осторожно снимают и через 1, 24 и 48 ч определяют интенсивность реакции.

Общее лечение атопического хейлита требует назначения гипосенсибилизирующей терапии, применяются антигистаминные средства: Супрастин 0,025 2–3 раза в день; Фенкарол 0,025–0,05 3–4 раза в день; Тавегил 0,001 2 раза в день; лоратадин (Кларитин) 0,01, цетиризин (Зиртек). Хорошее терапевтическое воздействие оказывают гистаглобулин, который назначают курсами по 6–8 инъекций внутрикожно 2 раза в неделю в возрастающих дозах, начиная с 0,2 мл до 1 мл, тиосульфат натрия внутрь или внутривенно, седативные препараты (Триоксазин, Седуксен, Меллерил). При упорном течении атопического хейлита можно назначить внутрь кортикоиды: преднизолон (детям 8–14 лет по 10–15 мг/сут, взрослым по 15–20 мг/сут) или дексаметазон. Местно назначаются кортикоидные мази: 1% крем гидрокортизона ацетат, 0,1% мазь и крем гидрокортизона бутират (Латикорт), 0,1% мазь и крем мометазон (Элоком), 0,5% мазь преднизолон, 0,1% мазь триамцинолона ацетонид (Фторокорт), 0,025% мазь и

гель фторцинолона ацетонид (Флуцинар). Положительный эффект оказывают лучи Букки. Из пищевого рациона пациента следует исключить острую, соленую, пряную пищу, алкоголь, резко ограничить количество углеводов.

Заключение и выводы

Разнообразие проявлений в полости рта аллергических и атопических заболеваний серьезно затрудняет диагностику и выбор местного медикаментозного метода лечения. В ряде случаев высыпания могут быть локальными, однако чаще развиваются на фоне общей картины аллергенного статуса. Для СОПР характерны выраженная болезненность и быстрое нарушение целостности эпителиального покрова. На коже лица и красной кайме губ четко проявляется истинный полиморфизм высыпаний. Практически во всех клинических случаях требуются дополнительные лабораторные исследования (общие и локальные) для уточнения диагноза и выявления этиотропного фактора. Местное лечение назначает стоматолог, при необходимости после консультации с дерматологом. Общая терапия обязательна. Требуется участие аллерголога, иммунолога для коррекции гуморальных и клеточных показателей здоровья. Адекватное лечение позволяет не только улучшить состояние пациента, но и снизить риск развития рецидивов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Азарова Е.А., Затонская Е.А. Профессиональные заболевания врачей-стоматологов. *Дентал Юг.* 2013;(48):74-6.
Azarova E.A., Zatonskaya E.A. Occupational diseases of dentists. *Dental Yug.* 2013;(48):74-6 (in Russian).
2. Борк К. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство. Пер. с нем. Под ред. В.П. Адаскевича, И.К. Луцкой. М.: Медицинская литература, 2011. Bork K. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Clinic, diagnostics and treatment. Atlas and manual. Translated from German. Edited by V.P. Adaskevich, I.K. Moscow: Medical Literature, 2011 (in Russian).
3. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Стоматология, 2001. Danilevsky N.F., Leontiev V.K., Nesin A.F. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Moscow: Stomatology, 2001 (in Russian).
4. Камышников В.С. О чем говорят медицинские анализы. Справочное пособие. Минск: Медицинская наука, 1997. Kamyshevnikov V.S. What medical tests say. Reference manual. Minsk: Medical Science, 1997 (in Russian).
5. Коваль Н.И., Несин А.Ф., Коваль Е.А. Заболевания губ. Клиническая картина. Диагностика. Лечение. Профилактика. Киев, 2013.
6. Koval N.I., Nesin A.F., Koval E.A. Diseases of the lips. Clinical picture. Diagnostics. Treatment. Prevention. Kyiv, 2013 (in Russian).
7. Наумович С.А. Современные материалы и конструкции в ортопедической стоматологии. *Современная стоматология.* 2002;(2):3-7. Naumovich S.A. Modern materials and structures in orthopedic dentistry. *Modern dentistry.* 2002;(2):3-7 (in Russian).
8. Friedman S. Internal Bleaching: long-term outcomes and complications. *J Am Dent Assoc* 1997.
9. Лобко С.С., Хоменко А.И. Антигистаминные средства и их использование в стоматологии. *Стоматолог.* 2012;3(6):68-76. Lobko S.S., Khomenko A.I. Antihistamines and their use in dentistry. *Stomatolog.* 2012;3(6):68-76 (in Russian).
10. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Карманый справочник врача. 2-е изд. М.: Медицинская литература, 2014. Lutskaya I.K. Diseases of the oral mucosa. Pocket reference book for doctors. 2nd ed. Moscow: Medical Literature, 2014 (in Russian).
11. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2004. Modern strategy of atopic dermatitis therapy: program of actions of pediatrician. Consensus document of the Association of children's allergists and immunologists of Russia. Moscow, 2004 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Луцкая Ирина Константиновна – д-р мед. наук, проф. каф. терапевтической стоматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО БГМУ. E-mail: lutskaja@mail.ru

Поступила в редакцию: 11.02.2025
Поступила после рецензирования: 28.02.2025
Принята к публикации: 06.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Irina K. Lutskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Belarusian State Medical University. E-mail: lutskaja@mail.ru

Received: 11.02.2025
Revised: 28.02.2025
Accepted: 06.03.2025

nimesulid Нимесил®



Гранулированная форма¹

Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{1,2,3}

Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении нимесулида ниже, чем при применении многих других НПВП⁴

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

1. Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® гранулы. 2. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide." Inflammopharmacology vol. 14,3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Rainsford, K.D. (2005). Nimesulide – Actions and Uses. 10.1007/3-7643-410-1-4. Castellsague, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy." Pharmacoepidemiology and drug safety vol. 22,4 (2013): 565-75. doi:10.1002/pds.3385.

*Дизайн исследования:
Когортное исследование осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ основано на анализе региональных баз данных здравоохранения Италии. Исследование «случай – контроль» приема НПВП. Количество пациентов: n=588 827 принимавших НПВП, 3031 осложнение со стороны верхних отделов ЖКТ. Конечная точка: сравнение относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ связанных с применением НПВП: приемение различных НПВП согласно назначению лечащих врачей, включая совместное применение ингибиторов протонной помпы, антагонистов H₂-рецепторов, антиадсорбентов, аспирин, ингибиторов агрегации тромбоцитов и антикоагулянтов, кортикостероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Продолжительность: 2001-2008 гг. Результаты исследования: Относительные риски были <2 для профаксикаба, целеококсиба и нимесулида; 2-5 для напроксена, ibuprofена, диклофенака, эторикоксиба и мелококсида; 5 или выше для кетопрофена, пироксиамида и кеторолака.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, гранулы, от 18.11.2024. Показания к применению: лечение острой боли (в т. ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растижение связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесил следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или к любому из вспомогательных веществ; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалicyловой кислоты (АСК) или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); полное или неполное сочетание с другими лекарственными препаратами, потенциальная гепатотоксичность (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; изъязвленная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, извенный колит) в фазе обострения; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); почечная недостаточность; детский возраст в период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахара-изомальтозы и синдром малабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь, после еды. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перемешать до получения супензии с апельсиновым запахом. Супензию необходимо употребить сразу после приготовления. **Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг):** по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU_NIM-16-2024-v1-print. Одобрено 11.12.2024.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код





Практический опыт

Сравнительный анализ исходов лечения функциональной диспепсии итопридом и акотиамидом: ретроспективное исследование в условиях реальной клинической практики

Санджай Кумар Бандиопадхиай¹, Б. Рави Шанкар², Омеш Гойал^{✉3}¹ Клиника «Аполло Хиндмотор», Хугли, Западная Бенгалия, Индия;² Больница «Яшода», Секундерабад, Телингана, Индия;³ Медицинский колледж и больница «Даянанд», Лудхiana, Пенджаб, Индия

✉ goyalomesh@yahoo.com

Аннотация

Актуальность. Функциональная диспепсия (ФД) представляет собой распространенную нервно-мышечную дисфункцию желудка, встречающееся примерно у 20% мировой популяции, которое приводит к серьезным экономическим последствиям – особенно в Индии, где частота заболевания варьирует между 7,6% и 49%. ФД, для которой характерны боль в эпигастральной области, быстрое насыщение и ощущение переполненности желудка после еды, не связана с наличием какой-либо органической патологии, что затрудняет подбор терапии. Для лечения данного состояния обычно применяют прокинетические средства, такие как итоприд и акотиамид, однако их эффективность варьируется.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения итоприда по сравнению с акотиамидом для купирования симптомов ФД в реальной клинической практике в Индии.

Методы. В ходе этого ретроспективного исследования выполнен анализ проспективно полученных данных, собранных в период с января по август 2024 г., в трех медицинских центрах в Индии. Семьдесят девять пациентов (57 принимавших итоприд и 22 принимавших акотиамид) были обследованы на предмет облегчения симптомов через 4 нед и 8 нед с момента начала лечения с помощью опросника Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM). Для сравнения степени тяжести симптомов в исследуемых группах использовали точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат.

Результаты. Средний возраст пациентов с ФД составил 45,59 года, 46,8% пациентов были мужчинами. Демографические параметры обеих групп были схожими. Лечение итопридом привело к значимому снижению выраженности таких симптомов, как боль в эпигастральной области, чувство жжения, раннего насыщения, постпрандиальное переполнение желудка, по сравнению с исходными показателями ($p \leq 0,05$), в то время как в группе акотиамида улучшения были статистически незначимыми как через 4 нед, так и через 8 нед. Сравнение вариантов лечения показало, что в группе итоприда было зафиксировано меньше случаев развития тяжелых симптомов, чем в группе акотиамида: 1,75% против 13,64% ($p=0,003$) для боли в эпигастральной области через 8 нед терапии. Помимо этого, через 8 нед 61,4% пациентов, принимавших итоприд, сообщили о полном купировании симптомов (против 31,82% в группе, получавшей акотиамид). Нежелательные реакции были слабовыраженными и редкими в обеих группах, что говорит о сопоставимом профиле безопасности.

Выводы. Исследование предоставляет важные данные, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждающие предпочтительное использование итоприда для терапии ФД в Индии. Необходимы дальнейшие исследования для определения долгосрочной эффективности и безопасности в разных группах населения.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, итоприд, акотиамид, прокинетические препараты, степени тяжести симптомов.

Для цитирования: Бандиопадхиай С.К., Шанкар Б.Р., Гойал О. Сравнительный анализ исходов лечения функциональной диспепсии итопридом и акотиамидом: ретроспективное исследование в условиях реальной клинической практики. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (5): 18–27. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00607

Best Practice

Comparative analysis of the treatment outcomes of Itopride and Acotiamide in functional dyspepsia: a real-world retrospective study

Sanjay Kumar Bandyopadhyay¹, B. Ravi Shankar², Omesh Goyal^{✉3}¹ Apollo Clinic Hindmotor, Hooghly, West Bengal, India;² Yashoda Hospitals, Secunderabad, Telangana, India;³ Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab, India

✉ goyalomesh@yahoo.com

Abstract

Background. Functional dyspepsia (FD) is a prevalent gastric neuromuscular disorder affecting approximately 20% of the global population, with significant economic implications, particularly in India, where prevalence rates vary between 7.6% and 49%. Characterized by epigastric pain, early satiety, and postprandial fullness, FD lacks identifiable anatomical abnormalities, complicating treatment. Prokinetic agents like Ito-pride and Acotiamide are commonly used, but face variability in treatment.

Objective. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of Itopride versus Acotiamide in managing FD symptoms in a real-world Indian context.

Methods. This retrospective study analysed prospectively maintained data (from January to August 2024) across three sites in India. Seventy-nine patients (57 on Itopride and 22 on Acotiamide) were assessed for symptom improvement at 4 and 8-weeks post-treatment initiation, using

the Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM). Symptom severity grades were compared between treatment groups using the Fischer exact or Chi-square test. Results: The mean age of FD patients was 45.59 years, with 46.8% male and demographic parameters were similar across both treatment groups. Itopride treatment significantly reduced symptom severity for epigastric pain, burning, early satiation, and postprandial fullness ($p \leq 0.05$) compared to the baseline, while Acotiamide showed non-significant improvements at both 4 and 8 weeks. Between treatment, comparison found fewer high symptom severity grades with Itopride than Acotiamide treatment (e.g. 1.75% vs. 13.64%, $p=0.003$, for epigastric pain, 8 weeks treatment). Also, after 8 weeks, 61.4% of Itopride patients reported symptom resolution, contrasted with 31.82% in the Acotiamide group. Adverse events were mild and infrequent in both groups, indicating comparable safety profiles.

Conclusion. This study provides valuable real-world evidence supporting the use of Itopride as a preferred treatment option for FD in India. Further research is warranted to establish long-term efficacy and safety across diverse populations.

Keywords: functional dyspepsia, Itopride, Acotiamide, prokinetic agents, symptom severity grades.

For citation: Bandyopadhyay S.K., Shankar B.R., Goyal O. Comparative analysis of the treatment outcomes of Itopride and Acotiamide in functional dyspepsia: a real-world retrospective study. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 18–27 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00607

Введение

Функциональная диспепсия (ФД) представляет собой распространенную нервно-мышечную дисфункцию желудка, которая оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и создает серьезное экономическое бремя для систем здравоохранения во всем мире [1]. Экономический ущерб от ФД составляет 18 млрд дол. США ежегодно, распространенность данного состояния достигает 20% в общей популяции, при этом у 80% больных не удается определить причину заболевания [1]. Эпидемиологическая картина ФД в Индии отличается значительной вариабельностью: различные исследования указывают на распространенность от 7,6% до 49% среди индийского населения [2, 3].

Клинически ФД проявляется характерной триадой симптомов: болью или жжением в эпигастральной области (ЭО), ранним насыщением и постпрандиальным переполнением желудка при полном отсутствии каких-либо структурных изменений при эндоскопическом или лучевом обследовании. В соответствии с симптомами, превалирующими в клинической картине заболевания, выделяют два основных варианта ФД: постпрандиальный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли [1]. Варианты лечения обычно предполагают применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов Н₂-гистаминовых рецепторов, про-кинетических средств, а также изменение рациона [3, 4]. Однако лечить ФД по-прежнему сложно из-за разнообразия вариантов лечения и вариантов ответа на терапию. Неэффективная терапия данного состояния может привести к дефициту питательных веществ, истощению, обезвоживанию, непроходимости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и психологическому дистрессу, которые влияют на качество жизни пациента [5]. Исследования показали, что больше 50% пациентов с ФД регулярно принимают лекарственные препараты, 30% вынуждены отпрашиваться с работы из-за симптомов, а 78% сообщают о снижении работоспособности [6, 7].

В настоящее время для лечения ФД широко используют про-кинетические препараты, такие как акотиамид и итоприд, поскольку они улучшают пищеварительную функцию за счет улучшения моторики ЖКТ и ускорения опорожнения желудка [8]. Это помогает облегчить такие симптомы, как быстрое насыщение, вздутие живота и дискомфорт, как итог, повышая качество жизни пациента. Итоприд, являющийся одновременно анта-

гонистом дофаминовых D₂-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы, обладает двойным механизмом действия, усиливая высвобождение ацетилхолина и ингибируя его разрушение, и таким образом улучшает моторику ЖКТ [9]. В 2002 г. итоприд был одобрен в Индии как средство для лечения широкого спектра желудочно-кишечных симптомов, вызванных ухудшением моторики ЖКТ, таких как ощущение переполненности желудка, боль в верхней части живота, анорексия, изжога, тошнота и рвота при неязвенной диспепсии [10]. Акотиамид, в свою очередь, представляет собой селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы, который способствует опорожнению желудка и уменьшает симптомы диспепсии за счет увеличения уровня ацетилхолина в пищеварительном тракте [6, 9, 10]. Он рекомендован для лечения ограниченного спектра симптомов диспепсии, таких как вздутие живота после еды, опущение вздутия в ЭО и быстрое насыщение при ФД [11]. Метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 2620 пациентов с ФД, продемонстрировал многообещающую эффективность итоприда в отношении глобальной оценки состояния пациента, постпрандиального переполнения желудка и раннего насыщения [12]. Косвенные доказательства, полученные в результате сетевого метаанализа, свидетельствуют о потенциальном преимуществе терапии итопридом (SUCRA 0,324) по сравнению с акотиамидом (SUCRA 0,243) у пациентов с ФД, хотя эти различия не достигали статистической значимости [13].

Несмотря на эти многообещающие результаты, данных сравнительного анализа применения итоприда и акотиамида для лечения ФД в условиях реальной клинической практики по-прежнему мало, что затрудняет определение их относительной эффективности и безопасности. Хотя влияние бремени ФД в Индии точно неизвестно, есть предположение, что оно существенно из-за плотности населения, что делает критически важным понимание эффективности и безопасности таких лекарственных средств, как итоприд. По этой причине мы провели ретроспективное исследование реальных клинических данных в Индии, чтобы оценить эффективность и безопасность итоприда по сравнению с акотиамидом при лечении пациентов с ФД. Благодаря использованию данных, полученных в реальной клинической практике, это исследование предоставляет клиницистам убедительные доказательства, которые позво-

лят им принимать обоснованные решения и оптимизировать медицинскую помощь пациентам с ФД.

Методы

Дизайн исследования и варианты лечения

В ходе ретроспективного исследования выполнен анализ проспективно собранных данных, полученных в период с января по август 2024 г. в трех медицинских центрах в Индии. Получены данные электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов, подходящих для включения в исследование, за 6-месячный период; в конце 4-й и 8-й недели (± 3 дня) с момента начала лечения выполнялась оценка клинических параметров по сравнению с исходными показателями (нулевая неделя). Пациенты были отнесены к двум группам: группа 1 получала итоприид, а группа 2 – акотиамид.

Исследование проводилось в соответствии с действующими этическими нормами и нормативными документами, в числе которых «Новые лекарственные препараты и правила проведения клинических исследований – 2019» Центральной организации контроля стандартов лекарственных средств, Хельсинкская декларация, Принципы надлежащей клинической практики в Индии, Руководство по проведению биомедицинских исследований ICMR 2017, а также рекомендации Международной конференции по гармонизации руководств по надлежащей клинической практике. Экспертный совет организаций/этический комитет отклонил требование о получении информированного согласия, поскольку это ретроспективное исследование, предполагающее только извлечение данных из ЭМК без перспективы контакта с пациентами.

Участники исследования

В исследование включены 79 пациентов обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с установленным диагнозом ФД, получавшие терапию итоприидом по 50 мг 3 раза в сутки или по 150 мг 1 раз в сутки (группа 1, n=57) и акотиамидом по 100 мг 3 раза в сутки или по 300 мг 1 раз в сутки (группа 2, n=22).

Критерии исключения:

- незаполненная ЭМК;
- беременность или лактация;
- сопутствующие заболевания, такие как заболевания желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, тяжелые заболевания сердца, печени, тяжелые неврологические заболевания и заболевания почек.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов с ФД, у которых было достигнуто улучшение симптомов при приеме итоприда по сравнению с приемом акотиамида к концу 4-й и 8-й недели. Рассматриваемые симптомы включали боль в ЭО (БЭО), ощущение жжения в эпигастрии, вздутие в верхней части живота, ощущение переполненности желудка после еды, раннее насыщение, изжогу, тошноту и рвоту, в соответ-

ствии с опросником Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM) [14]. Конечной точкой исследования безопасности была доля пациентов с ФД, сообщивших о нежелательных реакциях (НР) в группе 1 (итоприид) в сравнении группой 2 (акотиамид) в любой момент в ходе лечения. Для выявления всех НР использовали данные медицинских карт.

Сбор данных

Данные, извлеченные из ЭМК пациентов, использовали для заполнения корректировочных бланков. Данные включали в себя социально-демографические характеристики, антропометрические показатели, анамнез заболевания, его клинические симптомы и показатели гликемии (при наличии таковых).

Анализ данных

Эффективность лечения итоприидом по сравнению с лечением акотиамидом

Все клинические симптомы были оценены по шкале тяжести: 0 (симптомы отсутствуют), 1 (легкая степень), 2 (умеренная степень) и 3 (тяжелая степень). Динамика симптомов анализировалась на 4-й и 8-й неделях по сравнению с исходным уровнем (нулевая неделя) в обеих группах лечения.

Безопасность лечения итоприидом

по сравнению с лечением акотиамидом

Все НР, возникавшие на фоне применения препаратов, были выявлены по данным медицинских карт пациентов, и оценены по степени их тяжести (отсутствуют, легкая степень, умеренная степень, тяжелая степень). Проведено сравнение частоты и тяжести нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в группах, получавших лечение итоприидом (группа 1) и акотиамидом (группа 2), с целью сравнить профили безопасности соответствующих вариантов терапии.

Статистический анализ

Описательная статистика для всех демографических, антропометрических и жизненно важных параметров была представлена как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD) для непрерывных переменных и частота (процент) для категориальных переменных. Клиническое улучшение определялось как снижение тяжести каждого симптома минимум на 1 балл по сравнению с исходным уровнем. Статистическую значимость снижения степени тяжести симптома относительно исходного показателя на 4-й и 8-й неделе оценивали с помощью критерия Стюарта–Максвелла для парных признаков категориальных данных. Различия долей пациентов, имеющих симптомы различной тяжести, между исследуемыми группами оценивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера в соответствующих случаях. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Для всех НР, выявленных при изучении медицинских карт пациентов, была опре-

Таблица 1. Демографические характеристики, показатели жизненно важных функций и клинические параметры пациентов

Параметр	Итоприд (n=57)	Акотиамид (n=22)	Всего (n=79)
Демографические характеристики, n (%)			
Возраст, лет (среднее ± SD)	46,6±11,06	43±11,53	45,59±11,23
Мужской пол	30 (52,6%)	10 (45,4%)	37 (46,8%)
Образ жизни			
Курение	3 (5,3%)	0	3 (3,8%)
Употребление алкоголя	3 (5,3%)	0	3 (3,8%)
Наличие ФД у родственников	3 (5,3%)	2 (9,1%)	5 (6,3%)
Антropометрические параметры и показатели жизненно важных функций (среднее ± SD)			
Масса тела, кг	70,5±10,25	69,4±12,1	70,2±10,7
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±4,3	25,2±4,1	26,3±4,2
Частота пульса, уд/мин	78,6±8,6	77,1±7,5	78,2±8,3
Артериальное давление, мм рт. ст.			
Систолическое	124,2±13,2	124,2±8,2	124,2±12
Диастолическое	78,5±6,8	77,4±4	78,2±6,1
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Сердечно-сосудистые	22 (38,6%)	7 (31,8%)	29 (36,7%)
Эндокринные	9 (15,8%)	10 (45,4%)	19 (24,1%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5(8,8%)	1 (4,5%)	6 (7,6%)
Прочие	10 (17,5%)	2 (9,0%)	12 (15,2%)
Дополнительно используемые препараты, n (%)			
Антациды	37 (64,9%)	0	37 (46,8%)
Ингибиторы протонной помпы	12 (21,0%)	6 (27,3%)	18 (22,8%)
Антагонисты H2-гистаминовых рецепторов	17 (29,8%)	0	17 (21,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	10 (17,5%)	5 (22,7%)	15 (19,0%)
Слабительные	11 (19,3%)	0	11 (13,9%)
Аналгетики	8 (14,0%)	3 (13,6%)	11 (13,9%)
Витамины	9 (15,8%)	1 (4,5%)	10 (12,7%)
Гормон щитовидной железы	2 (3,5%)	7 (31,8%)	9 (11,4%)
Блокатор рецепторов ангиотензина II	7 (12,3%)	2 (9,1%)	9 (11,4%)
Спазмолитики	7 (12,3%)	0	7 (8,9%)
Прочие	41 (71,9%)	9 (40,9%)	50 (63,3%)

делена частота (процент), выполнено сравнение частоты в исследуемых группах.

Результаты

Демографические данные и клинический профиль участников исследования

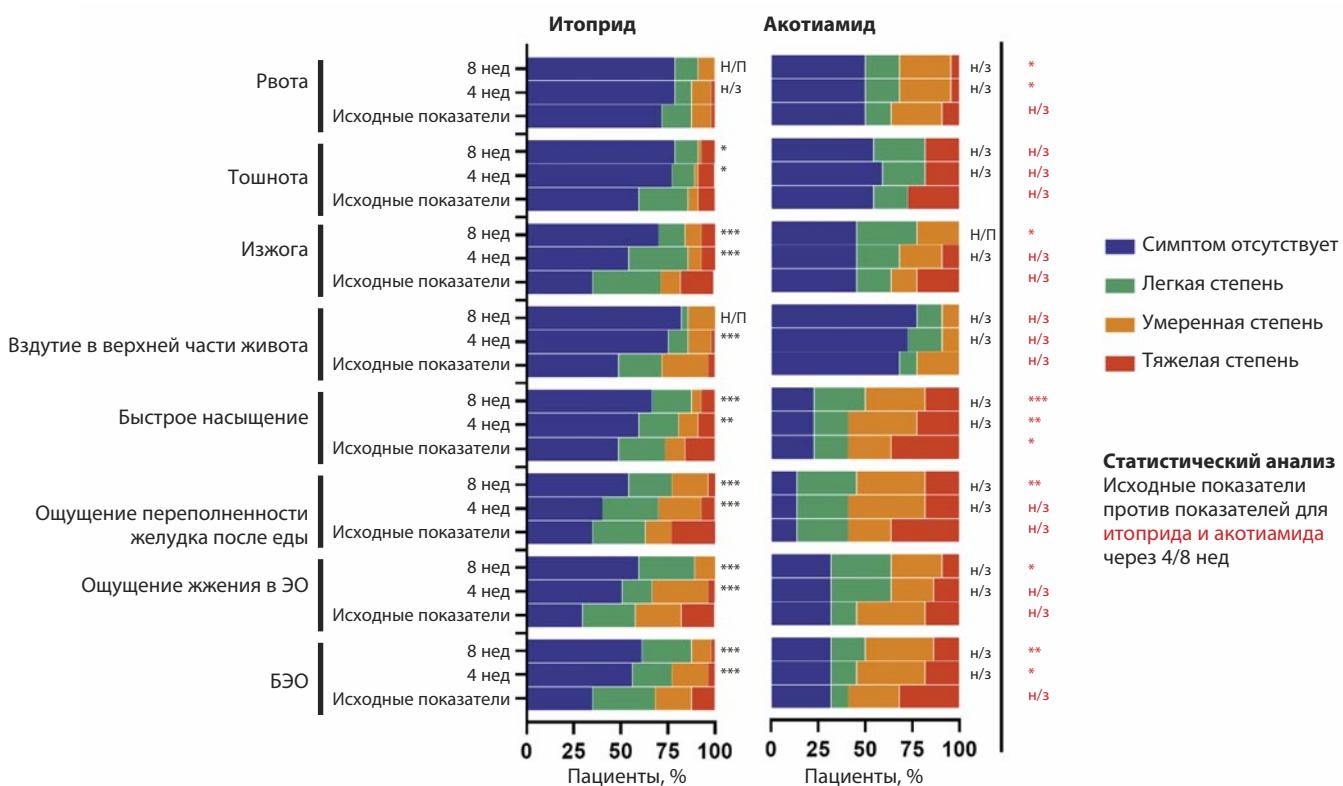
После анализа медицинских карт 90 пациентов с ФД в исследование были включены данные 79 взрослых пациентов с ФД, которые соответствовали критериям отбора. Из них 72,2% пациентов (n=57) получали лечение итопридом (группа 1), а остальные 27,8% пациентов (n=22) получали лечение акотиамидом (группа 2). Демографические характеристики, антропометрические параметры и показатели жизненно важных функций больных ФД были сопоставимы в обеих терапевтических группах (табл. 1). Имели место небольшие различия показателей образа жизни, специфических сопутствующих заболеваний и дополнительно используемых лекарств. В отличие от группы, получавшей лечение акотиамидом, в группе, получавшей итоприд, 5,3% пациентов сообщили о том, что курят и употребляют ал-

коголь. Кроме того, в этой группе частота сопутствующих эндокринных нарушений была ниже (15,8%), чем в группе, получавшей акотиамид (45,4%). Помимо этого, в группе, получавшей итоприд, больше пациентов дополнительно принимали антациды, антиагонисты H2-гистаминовых рецепторов, слабительные и спазмолитические препараты, чем в группе, получавшей акотиамид (см. табл. 1).

Влияние лечения итопридом и акотиамидом на степень выраженности симптомов ФД

Влияние лечения итопридом и акотиамидом на клинический профиль больных ФД отражено на рисунке 1, который демонстрирует долю пациентов с симптомами различной степени тяжести на 4-й и 8-й неделе лечения относительно исходных показателей. Рассматриваемые симптомы – это БЭО, ощущение жжения, чувство переполненности желудка после еды, быстрое насыщение, вздутие в верхней части живота, изжога, тошнота и рвота, подробная информация о которых с указанием значимости (значения p) представлена в дополн-

Рисунок 1. Исходы лечения пациентов с ФД, имеющих эпигастральные симптомы, спустя 4 и 8 нед лечения итопридом и акотиамидом соответственно.



Примечание. На рисунке представлены доли пациентов, указавших степень тяжести (отсутствие симптома, легкая, умеренная, тяжелая степень) для различных симптомов ФД. Статистическую значимость различий между исходными показателями и показателями, полученными в результате повторных обследований, демонстрируют значения p критерия Стюарта–Максвелла (черный). Сравнение вариантов лечения выполнено с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера в зависимости от случая (красный). Различия являются значимыми при: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. Н/П – неприменимо; н/з – незначимо. При применении критерия Стюарта–Максвелла значение p не может быть получено для нулевых значений или немногочисленных значений в пределах категорий.

нительной таблице 1. За исключением быстрого насыщения, в начале исследования симптомы пациентов в обеих группах были схожими. Кроме того, в начале исследования наименьшая доля пациентов испытывали тяжелую степень выраженности таких симптомов, как вздутие в верхней части живота (3,1% в группе, получавшей итоприд, и 0 – в группе, получавшей акотиамид) и рвота (1,75% в группе, получавшей итоприд, и 9,09% в группе, получавшей акотиамид).

На фоне терапии итопридом значимые изменения степени тяжести симптомов (от тяжелой до умеренной степени, от умеренной до легкой степени, от легкой степени до отсутствия симптомов) относительно исходных показателей отмечены для всех симптомов, кроме рвоты, как на 4-й, так и на 8-й неделе лечения (см. рисунок 1, дополнительную таблицу 1). Например, доля пациентов, сообщивших о БЭО различной степени тяжести в начале исследования, составила 12,28% (тяжелая степень), 19,3% (умеренная степень), 33,33% (легкая степень) и 35,09% (отсутствие симптома). Через 4 нед лечения итопридом было установлено значимое снижение ($p\le0,001$) степени тяжести: 3,51% (тяжелая степень), 19,3% (умеренная степень) и 21,05% (легкая степень),

одновременно с увеличением доли пациентов, у которых имело место разрешение симптомов (56,14%). Аналогичным образом спустя 8 нед терапии итопридом снова было зафиксировано значимое снижение ($p\le0,001$) степени тяжести: 1,75% (тяжелая степень), 10,53% (умеренная степень) и 26,32% (легкая степень) – одновременно с неуклонным увеличением доли пациентов, у которых имело место разрешение симптомов (61,4%); см. рисунок 1, дополнительную таблицу 1.

В противоположность этому, несмотря на небольшое снижение степени тяжести симптомов при лечении акотиамидом, изменения не были статистически значимыми ($p>0,05$). Например, в начале лечения степень тяжести БЭО в этой группе была следующей: 31,82% (тяжелая степень), 27,27% (умеренная степень), 9,09% (легкая степень) и 31,82% (отсутствие симптомов). Спустя 4 нед лечения акотиамидом зафиксированы следующие показатели: 18,18% (тяжелая степень), 36,36% (умеренная степень), 13,64% (легкая степень) и 31,82% (отсутствие симптома); $p=0,392$. Через 8 нед лечения степень тяжести была следующей: 13,64% (тяжелая степень), 36,36% (умеренная степень), 18,18% (легкая степень) и 31,82% (отсутствие симптомов); $p=0,206$.

Сравнительная оценка эффективности терапии итопридом и акотиамидом при ФД

Доли пациентов, сообщивших о симптомах различной степени тяжести в начале исследования, были схожими для всех симптомов, за исключением быстрого насыщения ($p \leq 0,05$); см. рисунок 1. Спустя 4 нед терапии в группе итоприда по сравнению с группой акотиамида наблюдалась значимо большая доля пациентов, у которых имело место разрешение симптомов (например, для БЭО – у 56,14% в группе итоприда против 31,82% в группе акотиамида; см. дополнительную таблицу 1), и более низкая степень тяжести таких симптомов, как БЭО, быстрое насыщение и рвота. Аналогичным образом спустя 8 нед лечения в группе итоприда доля пациентов без симптомов была значительно выше (например, для БЭО – 61,4% в группе итоприда против 31,82% в группе акотиамида, см. дополнительную таблицу 1), а выраженность таких симптомов, как БЭО, жжение в эпигастрии, чувство переполнения после еды, быстрое насыщение, изжога и рвота, были ниже (см. рисунок 1, дополнительную таблицу 1). Следует отметить, что, несмотря на облегчение симптоматики ФД у пациентов в группе итоприда уже спустя 4 нед терапии, более выраженное уменьшение симптомов наблюдалось у пациентов, при приеме итоприда на протяжении 8 нед.

Профиль безопасности терапии итопридом и акотиамидом

Из 79 включенных в исследование больных с ФД у 5 (6,3%) пациентов были зафиксированы НР, ранее известные и не классифицируемые как серьезные (табл. 2). В группе, получавшей итоприд, два пациента сообщили о легкой тошноте, а один пациент сообщил об отрыжке умеренной степени тяжести в период лечения. В группе, получавшей акотиамид, один пациент сообщил о легкой тошноте, другой – о легком вздутии во время лечения. Все нежелательные симптомы отслеживали до их полного разрешения.

В целом оба метода лечения переносились пациентами одинаково, при этом было зарегистрировано несколько сообщений о НР легкой степени тяжести, которые ранее уже были зафиксированы для этих препаратов [8, 11].

Обсуждение

Ведение пациентов с ФД остается сложной задачей в связи с многообразием симптоматики и недостаточно ясной патогенетической природой заболевания. Хотя моторика ЖКТ и висцеральная чувствительность играют решающую роль в развитии симптомов, безопасность и эффективность существующих прокинетических препаратов, таких как домперидон, часто вызывают сомнения [15]. Это говорит о потребности в более безопасных и эффективных альтернативах. Итоприд, обладающий уникальным двойным механизмом действия (антагонизм к дофаминовым рецепторам и ингибирование ацетилхолинэстеразы), обладает потенциа-

Таблица 2. Частота НР у пациентов с ФД и замедленным опорожнением желудка в период терапии

НР	Абс. (%)	Степень тяжести
Группа, получавшая итоприд		
Тошнота	2 (3,5%)	Легкая
Отрыжка	1 (1,75%)	Умеренная
Группа, получавшая акотиамид		
Тошнота	1 (4,5%)	Легкая
Вздутие	1 (4,5%)	Легкая

лом для улучшения моторики ЖКТ за счет повышения уровня ацетилхолина и широко применяется в Индии для лечения ФД [10]. Акотиамид представляет собой другой прокинетический препарат, используемый клиницистами для лечения пациентов с ФД в Индии [16]. В сочетании с противоречивыми результатами рандомизированных клинических исследований отсутствует консенсус относительно результативности действия, эффективности и безопасности обоих препаратов при использовании для облегчения симптомов, связанных с ФД, что требует дальнейшего изучения.

В ходе исследования была поставлена цель заполнить эти пробелы, оценив эффективность и безопасность итоприда по сравнению с акотиамидом в индийской популяции в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты вносят вклад в продолжающееся обсуждение оптимизации стратегий лечения ФД, особенно для групп населения, которым могут не подойти традиционные методы лечения. Результаты настоящего ретроспективного исследования могут помочь прояснить роль итоприда в клинической практике и дать представление о более персонализированных подходах к лечению ФД.

Результаты данного исследования показали, что итоприд значительно превосходит акотиамид в облегчении симптомов ФД как через 4 нед, так и через 8 нед после начала лечения и демонстрирует значительно превосходящие результаты на 8-й неделе терапии в отношении многих симптомов ФД ($p \leq 0,05$; см. рисунок 1, дополнительную таблицу 1), что также было зафиксировано в ходе других исследований [17, 18]. Помимо этого, число пациентов, у которых имело место разрешение (отсутствие) симптомов, неуклонно увеличивалось при лечении итопридом от начала исследования до 8-й недели для большинства симптомов, в отличие от лечения акотиамидом (см. рисунок 1, синие столбы). Например, в группе итоприда в начале исследования 35,09% пациентов не испытывали БЭО, через 4 нед лечения их число увеличилось до 56,14%, через 8 нед – до 61,4%. В группе, получавшей акотиамид, в начале исследования не испытывали БЭО 31,82% пациентов, и их доля не изменилась несмотря на лечение акотиамидом в течение 4 и 8 нед (см. дополнительную таблицу 1). Такие результаты также согласуются с данными более ранних исследований, позволяя предположить, что итоприд особенно эффективен в улучшении всех основных симптомов ФД (БЭО, ощущение жжения в ЭО, пост-рандимальный дистресс, быстрое насыщение, изжога и

Дополнительная таблица 1. Доли больных ФД, указавших степень тяжести клинических симптомов

Симптомы	Группа исследования	Степень тяжести симптомов	Временные точки			p-value	
			в начале исследования, n (%)	4 нед, n (%)	8 нед, n (%)	в начале исследования и через 4 нед	в начале исследования и через 8 нед
БЭО	Итоприд	Симптом отсутствует	20 (35,09%)	32 (56,14%)	35 (61,4%)	<0,001***	<0,001***
		Легкая степень	19 (33,33%)	12 (21,05%)	15 (26,32%)		
		Умеренная степень	11 (19,3%)	11 (19,3%)	6 (10,53%)		
		Тяжелая степень	7 (12,28%)	2 (3,51%)	1 (1,75%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	7 (31,82%)	7 (31,82%)	7 (31,82%)	0,392	0,206
		Легкая степень	2 (9,09%)	3 (13,64%)	4 (18,18%)		
		Умеренная степень	6 (27,27%)	8 (36,36%)	8 (36,36%)		
		Тяжелая степень	7 (31,82%)	4 (18,18%)	3 (13,64%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,054	0,036*	0,004**		
Ощущение жжения в ЭО	Итоприд	Симптом отсутствует	17 (29,82%)	29 (50,88%)	34 (59,65%)	<0,001***	<0,001***
		Легкая степень	16 (28,07%)	9 (15,79%)	5 (8,77%)		
		Умеренная степень	14 (24,56%)	17 (29,82%)	16 (28,07%)		
		Тяжелая степень	10 (17,54%)	2 (3,51%)	2 (3,51%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	7 (31,82%)	7 (31,82%)	7 (31,82%)	0,172	0,112
		Легкая степень	3 (13,64%)	7 (31,82%)	7 (31,82%)		
		Умеренная степень	8 (36,36%)	5 (22,73%)	6 (27,27%)		
		Тяжелая степень	4 (18,18%)	3 (13,64%)	2 (9,09%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,551	0,127	0,025*		
Ощущение переполненности желудка после еды	Итоприд	Симптом отсутствует	20 (35,09%)	23 (40,35%)	31 (54,39%)	0,001***	<0,001***
		Легкая степень	16 (28,07%)	17 (29,82%)	13 (22,81%)		
		Умеренная степень	8 (14,04%)	13 (22,81%)	11 (19,3%)		
		Тяжелая степень	13 (22,81%)	4 (7,02%)	2 (3,51%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	3 (13,64%)	3 (13,64%)	3 (13,64%)	0,262	0,172
		Легкая степень	6 (27,27%)	6 (27,27%)	7 (31,82%)		
		Умеренная степень	5 (22,73%)	9 (40,91%)	8 (36,36%)		
		Тяжелая степень	8 (36,36%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,209	0,051	0,003**		
Быстрое насыщение	Итоприд	Симптом отсутствует	28 (49,12%)	34 (59,65%)	38 (66,67%)	0,003**	<0,001***
		Легкая степень	14 (24,56%)	12 (21,05%)	12 (21,05%)		
		Умеренная степень	6 (10,53%)	6 (10,53%)	3 (5,26%)		
		Тяжелая степень	9 (15,79%)	5 (8,77%)	4 (7,02%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	5 (22,73%)	5 (22,73%)	5 (22,73%)	0,392	0,112
		Легкая степень	4 (18,18%)	4 (18,18%)	6 (27,27%)		
		Умеренная степень	5 (22,73%)	8 (36,36%)	7 (31,82%)		
		Тяжелая степень	8 (36,36%)	5 (22,73%)	4 (18,18%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,05*	0,004**	<0,001***		

Дополнительная таблица 1. Доли больных ФД, указавших степень тяжести клинических симптомов (продолжение)

Симптомы	Группа исследования	Степень тяжести симптомов	Временные точки			p-value	
			в начале исследования, n (%)	4 нед, n (%)	8 нед, n (%)	в начале исследования и через 4 нед	в начале исследования и через 8 нед
Вздутие в верхней части живота	Итоприд	Симптом отсутствует	28 (49,12%)	43 (75,44%)	47 (82,46%)	0,001***	#
		Легкая степень	13 (22,81%)	6 (10,53%)	2 (3,51%)		
		Умеренная степень	14 (24,56%)	7 (12,28%)	8 (14,04%)		
		Тяжелая степень	2 (3,51%)	1 (1,75%)	0%		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	15 (68,18%)	16 (72,73%)	17 (77,27%)	0,165	0,223
		Легкая степень	2 (9,09%)	4 (18,18%)	3 (13,64%)		
		Умеренная степень	5 (22,73%)	2 (9,09%)	2 (9,09%)		
		Тяжелая степень	0%	0%	0%		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,363	0,776	0,266		
Изжога	Итоприд	Симптом отсутствует	20 (35,09%)	31 (54,39%)	40 (70,18%)	<0,001***	<0,001***
		Легкая степень	21 (36,84%)	18 (31,58%)	8 (14,04%)		
		Умеренная степень	6 (10,53%)	4 (7,02%)	5 (8,77%)		
		Тяжелая степень	10 (17,54%)	4 (7,02%)	4 (7,02%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	10 (45,45%)	10 (45,45%)	10 (45,45%)	0,392	#
		Легкая степень	4 (18,18%)	5 (22,73%)	7 (31,82%)		
		Умеренная степень	3 (13,64%)	5 (22,73%)	5 (22,73%)		
		Тяжелая степень	5 (22,73%)	2 (9,09%)	0%		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,419	0,255	0,043*		
Тошнота	Итоприд	Симптом отсутствует	34 (59,65%)	44 (77,19%)	45 (78,95%)	0,038	0,016
		Легкая степень	15 (26,32%)	7 (12,28%)	7 (12,28%)		
		Умеренная степень	3 (5,26%)	1 (1,75%)	1 (1,75%)		
		Тяжелая степень	5 (8,77%)	5 (8,77%)	4 (7,02%)		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	12 (54,55%)	13 (59,09%)	12 (54,55%)	0,368	0,264
		Легкая степень	4 (18,18%)	5 (22,73%)	6 (27,27%)		
		Умеренная степень	0%	0%	0%		
		Тяжелая степень	6 (27,27%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,17	0,288	0,073		
Рвота	Итоприд	Симптом отсутствует	41 (71,93%)	45 (78,95%)	45 (78,95%)	0,262	#
		Легкая степень	9 (15,79%)	5 (8,77%)	7 (12,28%)		
		Умеренная степень	6 (10,53%)	6 (10,53%)	5 (8,77%)		
		Тяжелая степень	1 (1,75%)	1 (1,75%)	0%		
	Акотиамид	Симптом отсутствует	11 (50%)	11 (50%)	11 (50%)	0,572	0,572
		Легкая степень	3 (13,64%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)		
		Умеренная степень	6 (27,27%)	6 (27,27%)	6 (27,27%)		
		Тяжелая степень	2 (9,09%)	1 (4,55%)	1 (4,55%)		
p-value (для различий между вариантами лечения)			0,097	0,05*	0,021*		

#При применении критерия Стюарта–Максвелла значение p не может быть получено для нулевых значений или немногочисленных значений в пределах категорий.

Различия являются значимыми при: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

рвота) и существенном снижении степени тяжести симптомов [8, 12]. Наблюдаемое снижение тяжести БЭО ($p \leq 0,001$, начало лечения против 8 нед лечения), быстрого насыщения ($p \leq 0,001$, начало лечения против 8 нед лечения) и других связанных с заболеванием симптомов демонстрирует двойной механизм действия итоприда как антагониста дофаминовых D2-рецепторов и ингибитора ацетилхолинэстеразы, что способствует улучшению моторики ЖКТ [9]. Группа, получавшая акотиамид, напротив, продемонстрировала незначительное улучшение и отсутствие статистически значимых изменений степени тяжести симптомов ФД ($p > 0,05$), что также вызывает вопросы относительно его клинической эффективности по сравнению с итопридом (см. рисунок 1, дополнительную таблицу 1).

Следует отметить, что оба варианта лечения продемонстрировали сопоставимые профили безопасности – сообщалось только о легких и ранее известных НР (табл. 2). С учетом разрешения симптомов и продемонстрированной клинической эффективности группы, получавшей итоприд, подтверждает его терапевтические преимущества. Значимое улучшение, полученное при 8-недельном наблюдении ($p \leq 0,05$ для шести симптомов) по сравнению с 4-недельным наблюдением ($p \leq 0,05$ для трех симптомов), подчеркивает возможность дальнейшего облегчения симптомов при более длительной терапии, что является критически важным фактором для врачей, занимающихся лечением ФД (см. рисунок 1). Это особенно важно с учетом создаваемой ФД значительной нагрузки на систему здравоохранения и влияния на качество жизни пациентов [19].

Собранные нами демографические данные также продемонстрировали интересные тенденции в отношении сопутствующих заболеваний и дополнительно используемых препаратов, подсветив факторы, способные влиять на исходы лечения. Например, более высокая частота использования антацидов и антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов в группе итоприда могла указывать на более сложное взаимодействие методов терапии, используемых для облегчения симптомов. Кроме того, наблюдавшиеся особенности образа жизни, такие как курение и употребление алкоголя, указывают на потенциальные области для обучения пациентов и на вмешательства, которые могли бы также улучшить результаты лечения в дальнейшем (см. таблицу 1).

Несмотря на обнадеживающие результаты, данное исследование не лишено ограничений. Ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки могли повлиять на возможность обобщения результатов. Более того, небольшой размер выборки для

группы, получавшей акотиамид, не позволяет сделать однозначный вывод об относительной эффективности лечения. В дальнейшем необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования с выборкой большего размера для подтверждения полученных нами результатов и изучения эффективности и безопасности итоприда и акотиамида в долгосрочной перспективе.

Выводы

Проведенное исследование позволило получить данные реальной клинической практики, подтверждающие более высокую эффективность итоприда по сравнению с акотиамидом при использовании для лечения симптомов ФД в индийской популяции. Благодаря значимому снижению тяжести симптомов, особенно при 8-недельном наблюдении по сравнению с 4-недельным, и благоприятному профилю безопасности итоприда выделяется как целесообразный вариант терапии 1-й линии. Поскольку ФД по-прежнему оказывает существенное бремя на больных и систему здравоохранения, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации стратегий лечения и улучшения результатов терапии пациентов. Полученные в ходе исследования данные могут помочь в принятии клинических решений, проложив путь к болеециальному и эффективному лечению ФД.

Дополнительная информация доступна по ссылке:

<https://erwejournal.com/article/20182>

Supplementary information is available at:

<https://erwejournal.com/article/20182>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Обмен данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, будут предоставлены по запросу на имя ответственного автора исходя из соображений целесообразности. Доступ к данным будет предоставлен на условиях, обеспечивающих соблюдение применимых правовых норм и политики.

Data Sharing Statement. The data supporting the findings of this study will be made available upon request to the corresponding author, as deemed appropriate. Access to the data will be provided under conditions that ensure compliance with applicable regulations and policies.

Вклад авторов. Все авторы приняли участие в подготовке черновика статьи и его пересмотре; все авторы утвердили окончательный вариант рукописи перед посадкой.

Author contributions. All authors were involved in drafting the article and revising it, and all authors have approved the final manuscript before submission.

Литература / References

- Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF et al. Functional dyspepsia. *Lancet* 2020;396(10263):1689-702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4
- Goyal O et al. Prevalence, overlap, and risk factors for Rome IV functional gastrointestinal disorders among college students in northern India. *Indian J Gastroenterol* 2021;40(2):144-53. DOI: 10.1007/s12664-020-01106-y
- Sud R et al. Dyspepsia – The Indian perspective: A cross sectional study on demographics and treatment patterns of Dyspepsia from across India (Power 1.0 study). *J Assoc Physicians India* 2023;71(4):36-46. DOI: 10.5005/japi-11001-0231
- Goyal O, Nohria S, Batta S et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet versus traditional di-

- etary advice for functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37(2):301-9. DOI: 10.1111/jgh.15694
5. Goyal O, Goyal P, Kishore H et al. Quality of life in Indian patients with functional dyspepsia: Translation and validation of the Hindi version of Short-Form Nepean Dyspepsia Index. *Indian J Gastroenterol* 2022;41(4):378-88. DOI: 10.1007/s12664-021-01233-0
 6. Sander GB et al. Influence of Organic and Functional Dyspepsia on Work Productivity: The HEROES-DIP Study. *Value Health* 2011;14(5):S126-S129. DOI: 10.1016/j.jval.2011.05.021
 7. Mahadeva S. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol* 2006;12(17):2661. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
 8. Quigley EMM. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21(3):330-6. DOI: 10.5056/jnm15094
 9. Maneerattanaporn M, Chang L, Chey WD. Emerging Pharmacological Therapies for the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(1):223-43. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.002
 10. CDSCO. Itopride. 2002. Available at: <https://cdscoonline.gov.in/CDSCO/Drugs>
 11. Huang X. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18(48):7371. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371
 12. Shrestha DB et al. Acotiamide and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2021. DOI: 10.7759/cureus.20532
 13. Yang YJ et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
 14. Rentz AM et al. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res* 2004;13(10):1737-49. DOI: 10.1007/s11136-004-9567-x
 15. U.S. FDA. Information about Domperidone. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/information-about-domperidone>
 16. CDSCO. Grant of permission to undertake Phase III clinical trial of New Drug Acotiamide Hydrochloride 300mg tablet. Govt. of India, 2020. Available at: <https://cdsco.gov.in/openccms/resources/UploadCDSCOWeb/2018/UploadCTApprovals/Acotiamide%20300%20mg%20Tablet-Synokem.pdf>
 17. Holtmann G, Talley NJ, Liebregts T et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354(8):832-40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
 18. Talley NJ, Tack J, Ptak T et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57(6):740-6. DOI: 10.1136/gut.2007.132449
 19. Jovanovic A, Miller-Hodges E, Castriota F et al. A systematic literature review on the health-related quality of life and economic burden of Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):181. DOI: 10.1186/s13023-024-03131-y

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Санджай Кумар Бандиопадхай – старший консультант, врач-гастроэнтеролог, клиника «Аполло Хиндмотор»

Б. Рави Шанкар – дир. отд-ния гастроэнтерологии больницы «Яшода»

Омеш Гоял – проф., Медицинский колледж и больница «Даянанд». E-mail: goyalomesh@yahoo.com

Поступила в редакцию: 26.03.2025

Поступила после рецензирования: 14.04.2025

Принята к публикации: 17.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sanjay Kumar Bandyopadhyay – Senior consultant, Gastroenterologist, Apollo Clinic Hindmotor

B. Ravi Shankar – Director, Department of Medical Gastroenterology, Yashoda Hospitals

Omesh Goyal – Professor, Dayanand Medical College and Hospital. E-mail: goyalomesh@yahoo.com

Received: 26.03.2025

Revised: 14.04.2025

Accepted: 17.04.2025



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 СЕНТЯБРЯ 2025 ГОДА
КАЗАНЬ

НАУКА И ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ



Клинический случай

Поражение сердца при болезни Андерсона–Фабри (клинический случай)

О.В. Димитриева^{1,2}, И.В. Карзакова¹, В.Е. Бабокин¹⁻³, Л.В. Тарасова^{✉2-4}, А.В. Дубова^{1,2}¹БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;⁴БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

✉tlarisagasti18@mail.ru

Аннотация

Редкая встречаемость болезни Андерсона–Фабри в клинической практике обуславливает низкий уровень осведомленности врачей о данной патологии, приводит к поздней диагностике и лечению. Приведен клинический случай поздней диагностики неклассического фенотипа болезни Андерсона–Фабри у пациента с поражением сердца в виде гипертрофической кардиомиопатии, нарушениями ритма сердца и проводимости. В то же время проведенный семейный каскадный скрининг способствовал ранней диагностике болезни Фабри у брата пациента.

Ключевые слова: болезнь Фабри, гликофосфолипиды, гипертрофическая кардиомиопатия, заместительная терапия, препараты α-галактозидазы А.

Для цитирования: Димитриева О.В., Карзакова И.В., Бабокин В.Е., Тарасова Л.В., Дубова А.В. Поражение сердца при болезни Андерсона–Фабри (клинический случай). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 29–33. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00608

Clinical Case

Cardiac damage in Anderson–Fabry disease (clinical case)

Olga V. Dimitrieva^{1,2}, Izolda V. Karzakova², Vadim E. Babokin¹⁻³, Larisa V. Tarasova^{✉2-4}, Aleksandra V. Dubova^{1,2}¹Republican Cardiological Dispensary, Cheboksary, Russia;²Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;³Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia;⁴Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

✉tlarisagasti18@mail.ru

Abstract

The fact that Anderson–Fabry disease is rarely found in clinical practice results in low physicians' awareness of this disorder, leads to the delayed diagnosis and treatment. A clinical case of delayed diagnosis of the non-classical Anderson–Fabry disease phenotype in a patient with the cardiac lesion in the form of hypertrophic cardiomyopathy, heart rhythm and conduction disturbances is provided. At the same time, the cascade family screening contributed to early diagnosis of Fabry disease in the patient's brother.

Keywords: Fabry disease, glycophospholipids, hypertrophic cardiomyopathy, replacement therapy, α-galactosidase A-based drugs.

For citation: Dimitrieva O.V., Karzakova I.V., Babokin V.E., Tarasova L.V., Dubova A.V. Cardiac damage in Anderson–Fabry disease (clinical case). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 29–33 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00608

Введение

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсона–Фабри, является одной из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления. Это сцепленное с Х-хромосомой генетическое заболевание с дефицитом фермента α-галактозидазы А и накоплением гликофосфолипидов в клетках различных органов [1]. Накопление гликофосфолипидов в сердце приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброзу миокарда, сердечной недостаточности (СН) и аритмиям, в почках – к хронической болезни почек и протеинурии, в центральной нервной системе – к рецидивирующим инсультам, в коже – к формированию ангиокератом, а в роговице – к «вишревидной» кератопатии [2].

Последние скрининговые исследования показывают, что распространенность БФ может достигать 1:8500 [3]. По данным международного реестра БФ, численность таких пациентов составляет более 8 тыс. в мире [4].

С клинической точки зрения выделяют две формы БФ – классическую (дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение) и неклассическую (позднее начало, изолированное поражение одной системы органов: головного мозга, сердца или почек).

По данным Клиники им. Е.М. Тареева (Москва), где наблюдался более 200 взрослых пациентов с БФ [5], лишь у 40 (26,7%) пациентов диагноз был заподозрен врачами на основании клинических проявлений, а в остальных случаях – установлен в результате скри-

нинга в российских диализных отделениях и семейного скрининга. Медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза в среднем составила около 20 лет, что говорит о поздней верификации диагноза и запоздалом старте терапии.

Сердечно-сосудистые осложнения являются одной из главных причин летальности пациентов с несвоевременной диагностикой данной патологии вследствие развития необратимых изменений.

Поражение сердца при БФ встречается в 40–60% случаев и может проявляться в виде гипертрофической кардиомиопатии, аритмий и СН [6, 7].

ГЛЖ является важным признаком БФ. Симптомы ГЛЖ могут быть умеренными или отсутствовать, что делает диагностику сложной. У мужчин ГЛЖ встречается чаще (71,4%), чем у женщин (46,2%), что может быть связано с гендерными различиями в патофизиологии и клинических проявлениях заболевания [8, 9].

Тем не менее ГЛЖ является первым «сигнальным» знаком, ориентирующим на проведение дифференциальной диагностики с БФ путем сличения симптомов и признаков поражения разных органов и систем.

Научный интерес к БФ возрос экспоненциально после появления ферментозаместительной терапии рекомбинантной α -глактозидазой А в 2001 г., которая доказала свою эффективность в виде замедления прогрессирования заболевания.

Представляем собственный клинический случай пациента с поздней диагностикой БФ и реализованной возможностью более ранней диагностики заболевания среди родственников путем проведения каскадного наследственного скрининга.

Пациент В. 58 лет обратился на амбулаторный прием врача-кардиолога БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики в феврале 2022 г. с жалобами на низкую переносимость физической нагрузки, общую слабость, быструю утомляемость, ощущение дискомфорта в области сердца без связи с физической нагрузкой практически постоянного характера. Описанные жалобы беспокоили в течение нескольких лет, за медицинской помощью ранее не обращался.

Семейный анамнез: мать умерла в возрасте 68 лет от СН, старший брат умер в возрасте 52 лет от неуточненной этиологии, имеет двух братьев без установленных заболеваний и здорового сына 26 лет.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, индекс массы тела 21 кг/м². Отеков нет. Костная, дыхательная система без патологии. Границы относительной тупости сердца расширены влево на 2 см, аускультативно систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин, артериальное давление 100/65 мм рт. ст. Склонность к артериальной гипотонии. Сниженное потоотделение и сыпь на теле в области живота, паха и бедер (рис. 1).

Anamnesis morbi: ишемический анамнез в виде клиники стенокардии II функционального класса с 2008 г. без потребности в нитратах.

Рис. 1. Ангиокератомы в области живота пациента В.
Fig. 1. Angiokeratomas in the abdominal region of patient V.



Рис. 2. ЭКГ пациента В.
Fig. 2. ECG of patient V.



В 2013 г. по электрокардиограмме (ЭКГ) впервые выявлены признаки ГЛЖ (увеличение зубца R в V5–V6 отведениях) и нарушение реполяризации желудочков в виде депрессии ST и инверсии зубца T в I, II, aVL, V4–V6 отведениях (рис. 2).

В связи с сохраняющимися изменениями на ЭКГ в 2021 г. пациент углубленно обследован. По эхокардиографии (ЭхоКГ) обращала на себя внимание концентрическая ГЛЖ за счет увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) до 222 г/м², толщины задней стенки ЛЖ до 1,9 см и межжелудочковой перегородки до 1,9 см.

По данным лабораторных анализов обращал на себя внимание неизмененный липидный профиль (общий холестерин 3,7 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 1,4 ммоль/л).

По данным ультразвукового исследования почек – кисты правой почки.

По данным ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий отмечалось локальное утолщение комплекса интима–медиа до 1,3 мм.

Рис. 3. Оценка ишемических изменений по суточному мониторированию ЭКГ пациента В.
Fig. 3. Assessment of ischemic changes based on the 24-h ECG of patient V.



При суточном мониторировании ЭКГ: синусовый ритм с минимальной ЧСС ночью 41 уд/мин, днем 48 уд/мин, регистрировалась фоновая депрессия ST до 3,5 мм с переходом в «-» V4–V6 (рис. 3).

Пациент госпитализирован, выполнена коронароангиография (КАГ): выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) до 60%, остальные коронарные артерии интактные.

Выставлен основной диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без обструкции выходного тракта. В качестве сочетанного заболевания выставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс II. Сопутствующий диагноз: катаректа.

Пациенту назначена медикаментозная терапия. В последующем в медицинские организации не обращался ввиду отсутствия ухудшения состояния.

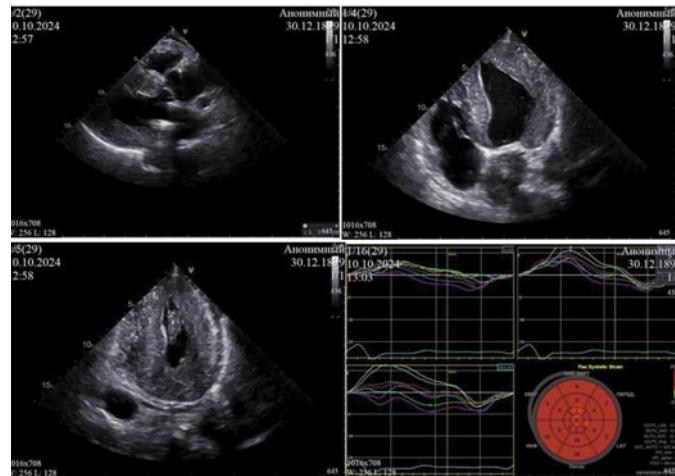
По ЭхоКГ в феврале 2022 г. – признаки обструкции выходного тракта ЛЖ с незначительным градиентом, гипертрофия папиллярных мышц, митральная регургитация 2-й степени.

Консультирован 24.03.2022 выездной бригадой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России: рекомендована магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием по программе «гипертрофическая кардиомиопатия + КАГ» в условиях НМИЦ ССХ.

В условиях НМИЦ ССХ выполнена стресс-ЭхоКГ: максимальный градиент в выходном тракте ЛЖ при физической нагрузке составил 140 мм рт. ст.

В условиях НМИЦ ССХ 25.05.2022 выполнена КАГ: ПМЖВ диффузно поражена в проксимальной и средней трети с максимальным сужением 70%, ВТК-1 – стеноз в устье 50%, правая коронарная артерия – субокклюзия в средней трети, митральная регургитация 3-й степени.

Рис. 4. ЭхоКГ пациента В.
Fig. 4. ECHO of patient V.



Выполнена операция 30.05.2022: протезирование митрального клапана механическим протезом Карбоникс №26, аортокоронарное шунтирование ПМЖВ в условиях искусственного кровообращения. Позже, 08.06.2022: имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора Apollo DR SN#22-15389 по поводу синдрома слабости синусового узла (арест синусового узла, АВ-узловой ритм).

В послеоперационном периоде наблюдался посткардиотомный синдром, проводилась терапия хронической СН. К моменту выписки незначительно возросла толерантность к физической нагрузке, явления хронической СН скомпенсированы. Артериальное давление на уровне 90–110/60–70 мм рт. ст., ЧСС 60/мин.

На фоне контролируемого приема варфарина 26.09.2022 у пациента В. развился инфаркт головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) в вертебро-базилярном бассейне, кардиоэмболический вариант: гемианопсия слева, цефалгический, вестибулоатактический синдромы, частичный насильтственный поворот вправо.

На фоне контролируемого приема варфарина 18.09.2023 – повторное ОНМК в бассейне задней мозговой артерии, кардиоэмболический вариант: гемианопсия слева, правосторонняя пирамидная недостаточность, цефалгический, вестибулоатактический синдромы, когнитивные нарушения, фокальные эпиприступы. После выписки из неврологического отделения направлен к кардиологу.

ЭхоКГ в БУ РКД от 10.06.2024: фракция выброса 73%, индекс массы миокарда ЛЖ 378 г/м² (увеличение в динамике), максимальный градиент в выходном тракте 6 мм рт. ст., на митральном протезе средний градиент 3 мм рт. ст., максимальный градиент 7 мм рт. ст., системическое давление в легочной артерии 23 мм рт. ст. (рис. 4).

Суточное мониторирование ЭКГ: ритм электрокардиостимулятора, регистрируется неустойчивый пароксизм фибрилляции предсердий (продолжительностью до 14 с), оценка ишемических изменений затруднена на

Рис. 5. Ангиокератомы в области ягодиц пациента Е.
Fig. 5. Angiokeratomas in the breech region of patient E.



фоне исходных изменений (sistолической перегрузки).

С учетом сочетания у пациента тяжелой прогрессирующей ГЛЖ на фоне терапии, рецидивирующих ОНМК на фоне антикоагулянтной терапии, сыпи на теле (ангиокератом) предположена лизосомная болезнь накопления – БФ.

Выполнена энзимодиагностика методом сухого пятна. Выявлены снижение активности альфа-Д-галактидазы (0,31 мкмоль/л в час), повышение концентрации глоботриазолцерамида – liso-Gb3 (28,27 нг/мл). Установлен патогенный нуклеотидный вариант chrX:101397820CTT>C в гемизиготном состоянии в гене GLA.

На основании полученных результатов выставлен диагноз: БФ с неклассическим вариантом позднего дебюта заболевания.

Пациент консультирован в Сеченовском Университете (экспертный центр), где рекомендована ферменто-заместительная терапия агалсидазой-альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно пожизненно. После верификации обструкции выходного тракта ЛЖ (контрольное трансторакальное и чреспищеводное эхокардиографическое исследование) необходимо решение вопроса о септальной редукции.

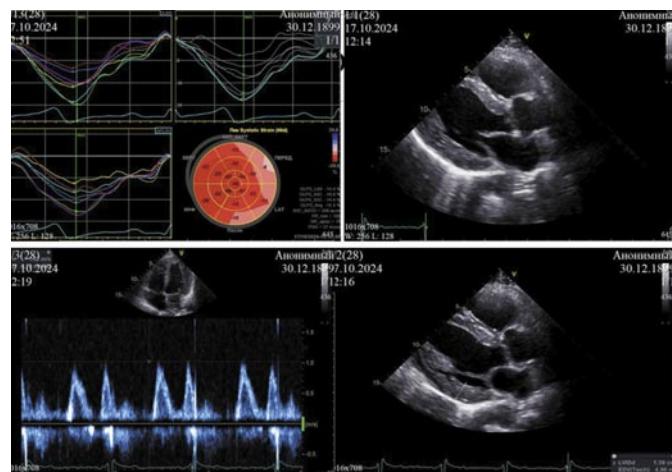
Параллельно проведен семейный каскадный скрининг. Обследованы 2 родных брата и 7 двоюродных братьев и сестер по матери, так как пробандом является мать (заболевание является Х-сцепленным и передается исключительно по женской линии). Течение заболевания у мужчин тяжелее, чем у женщин. При обследовании у одного родственника (брата пробанда) выявлены изменения.

У пациента Е. 47 лет при отсутствии активных жалоб имеются гипертонический анамнез, ангиокератомы на теле (рис. 5).

При обследовании в общем анализе мочи определяется умеренная протеинурия, в биохимическом анализе крови – гиперхолестеринемия. На ЭКГ выявлены признаки sistолической перегрузки, ЭхоКГ – увеличение индекса массы миокарда ЛЖ до 170 г/м², толщина задней стенки ЛЖ 1,4 см, межжелудочковая перегородка 1,2 см, снижение глобальной продольной деформации (GLS 12,5%); рис. 6.

При ультразвуковом исследовании почек локализуются кисты правой почки.

Рис. 6. ЭхоКГ пациента Е.
Fig. 6. ECHO of patient E.



По ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий: утолщение комплекса интима–медиа до 1,4 мм.

По результатам исследования выявлено резкое снижение активности альфа-галактозидазы (0,37 мкмоль/л в час); генетическое тестирование подтвердило патогенный нуклеотидный вариант chrX:101397820CTT>C в гемизиготном состоянии в гене GLA.

По аналогичной схеме по рекомендации НМИЦ ССХ инициирована ферментозаместительная терапия агалсидазой-альфа в соответствии с массой тела в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно пожизненно.

Детей не имеет. Каскадный скрининг приостановлен.

Оба пациента консультированы врачом-генетиком и внесены в регистр орфанных заболеваний. На момент написания статьи пациенты получили ферментозаместительную терапию согласно программе льготного лекарственного обеспечения.

Обсуждение и выводы

При классическом варианте БФ у мужчин симптомы впервые появляются в детстве или подростковом возрасте, у женщин клинический дебют может быть позже. При неклассическом варианте БФ наблюдаются отсроченные проявления или клиника с поражением одного органа [2].

Симптомы БФ могут включать болезненные полиневропатии, кожные проявления (ангиокератомы), нефропатии, гипертрофию миокарда, рецидивирующие инсульты, «вишревидную» кератопатию.

В данном клиническом случае описан неклассический вариант БФ с поздним дебютом и преимущественным поражением сердца.

Распознать БФ своевременно сложно, но очень важно, поскольку существуют эффективные методы лечения [10]. Для ранней диагностики среди родственников рекомендуется генетическое тестирование. Оно позволяет выявить носителей до появления клинических проявлений и назначить генотип-специфическую терапию,

направленную на улучшение качества жизни этих пациентов.

Таким образом, данный случай подчеркивает важность ранней диагностики БФ. Это может значительно улучшить качество жизни и предотвратить серьезные осложнения.

Литература / References

- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-293.
- Michaud M, Maunin W, Belmatoug N et al. Maladie de Fabry quand y penser? [Fabry disease: A review]. *Rev Med Interne* 2021;42(2):110-9. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.08.019
- Burton BK, Charrow J, Hoganson GE et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: the initial 15-month experience. *J Pediatr* 2017;119(1):130-5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.06.048
- Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered Fabry Registry: Advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab* 2023;139(3):107603. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107603
- Tao E.A., Moiseev A.C., Bulanov N.M. и др. Клинические фенотипы болезни Фабри у 219 взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(2):56-62. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-2-56-62
Tao E.A., Moiseev A.S., Bulanov N.M. et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2024;33(2):56-62. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-2-56-62 (in Russian).
- Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011;(2011):8-14.
- Moiseev A.C., Mershina E.A., Safarova A.F. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29
Moiseev A.S., Mershina E.A., Safarova A.F. et al. Heart damage in Fabry disease: features of the course and diagnostic value of magnetic resonance imaging and speckle-tracking echocardiography. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29 (in Russian).
- Moiseev A.C., Moiseev S.V., Tao E.A. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51
Moiseev A.S., Moiseev S.V., Tao E.A. et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51 (in Russian).
- Militaru S, Saftoiu A, Streubel B, Jurcut R. New Fabry disease mutation confirms cardiomyopathy aetiology: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018;2(4):yty133. DOI: 10.1093/ehjcr/yty133
- Pieroni M, Moon JC, Arbustini E et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(7):922-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.024
- Клинические рекомендации «Болезнь Фабри» (одобрены Минздравом России). 2024.
Clinical guidelines "Fabry disease" (approved by the Ministry of Health of Russia). 2024 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Димитриева Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», врач-кардиолог БУ РКД. E-mail: salgarii@mail.ru; ORCID: oooo-0002-7771-6141

Карзакова Изольда Валерьевна – врач ультразвуковой диагностики БУ РКД

Бабокин Вадим Егорович – д-р мед. наук, зав. каф. хирургических болезней ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», проф. каф. хирургии ГАУ ДПО ИУВ, глав. врач БУ РКД. E-mail: babokin@bk.ru; ORCID: oooo-0002-2788-8762

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО ИУВ, зав. гастроэнтерологическим отделением БУ РКБ. E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: oooo-0003-1496-0689

Дубова Александра Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», зам. глав. врача по медицинской части БУ РКД. E-mail: dubovasha@mail.ru; ORCID: oooo-0002-2788-8762

Поступила в редакцию: 04.04.2025

Поступила после рецензирования: 10.04.2025

Принята к публикации: 17.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Dimitrieva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Ulyanov Chuvash State University, Republican Cardiological Dispensary. E-mail: salgarii@mail.ru; ORCID: oooo-0002-7771-6141

Izolda V. Karzakova – ultrasound doctor, Republican Cardiological Dispensary

Vadim E. Babokin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Ulyanov Chuvash State University, Republican Cardiological Dispensary, Postgraduate Doctors' Training Institute. E-mail: babokin@bk.ru; ORCID: oooo-0002-2788-8762

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Ulyanov Chuvash State University, Postgraduate Doctors' Training Institute, Republican Clinical Hospital. E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: oooo-0003-1496-0689

Aleksandra V. Dubova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Ulyanov Chuvash State University, Republican Cardiological Dispensary. E-mail: dubova-sasha@mail.ru; ORCID: oooo-0002-2788-8762

Received: 04.04.2025

Revised: 10.04.2025

Accepted: 17.04.2025



Инфарктоподобная электрокардиограмма при полиморбидной патологии: клинический случай

Е.И. Харьков^{1,2}, Н.Ю. Цибульская^{1,2}, Е.И. Рябков², А.Г. Иванов^{1,2}

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

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №4», Красноярск, Россия

Аннотация

На клиническом примере продемонстрированы трудности интерпретации инфарктоподобных изменений на электрокардиограмме при полиморбидной патологии. У пациентки, страдающей хронической обструктивной болезнью легких и тяжелой бронхиальной астмой, дважды возникали эпизоды острого коронарного синдрома с изменениями на электрокардиограмме в виде подъема ST-сегмента, повышением уровня тропонинов и выставлялся диагноз острого инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий. Последний эпизод закончился летальным исходом. При аутопсии данных в пользу острого и перенесенного ранее инфаркта миокарда не обнаружено. Анализируя постфактум клинические данные, результаты дополнительных исследований, можно заключить, что в данном случае имел место вариант вторичного, рецидивирующего синдрома такоцубо у женщины старческого возраста без установленного пускового фактора, но на фоне тяжелой полиморбидной патологии. Кратковременность пребывания пациентки в стационаре и тяжесть ее состояния не позволили верифицировать диагноз при жизни.

Ключевые слова: полиморбидность, инфарктоподобная электрокардиограмма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, клинический случай, синдром такоцубо.

Для цитирования: Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Рябков Е.И., Иванов А.Г. Инфарктоподобная электрокардиограмма при полиморбидной патологии: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 34–37. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00609

Infarction-like electrocardiogram in multimorbidity pathology: a clinical case

Evgeniy I. Harkov^{1,2}, Natalya Yu. Tsibulskaya^{1,2}, Evgeniy I. Ryabkov², Aleksandr G. Ivanov^{1,2}

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 4, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

A clinical example demonstrates the difficulties of interpreting infarction-like changes on the electrocardiogram in polymorbid pathology. A patient suffering from chronic obstructive pulmonary disease and severe bronchial asthma had two episodes of acute coronary syndrome with changes on the electrocardiogram in the form of ST-segment elevation, increased troponin levels, and was diagnosed with acute myocardial infarction without coronary artery obstruction. The last episode ended in death. Autopsy data for acute and previous myocardial infarction were not found. Post factum analysis of clinical data and the results of additional studies suggest that in this case there was a variant of secondary, recurrent takotsubo syndrome in an elderly woman without an established trigger factor, but against the background of severe polymorbid pathology. The short duration of the patient's stay in the hospital and the severity of her condition did not allow verification of the diagnosis during her lifetime.

Keywords: polymorbidity, infarction-like electrocardiogram, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, clinical case, takotsubo syndrome.

For citation: Harkov E.I., Tsibulskaya N.Yu., Ryabkov E.I., Ivanov A.G. Infarction-like electrocardiogram in multimorbidity pathology: a clinical case. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 34–37 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00609

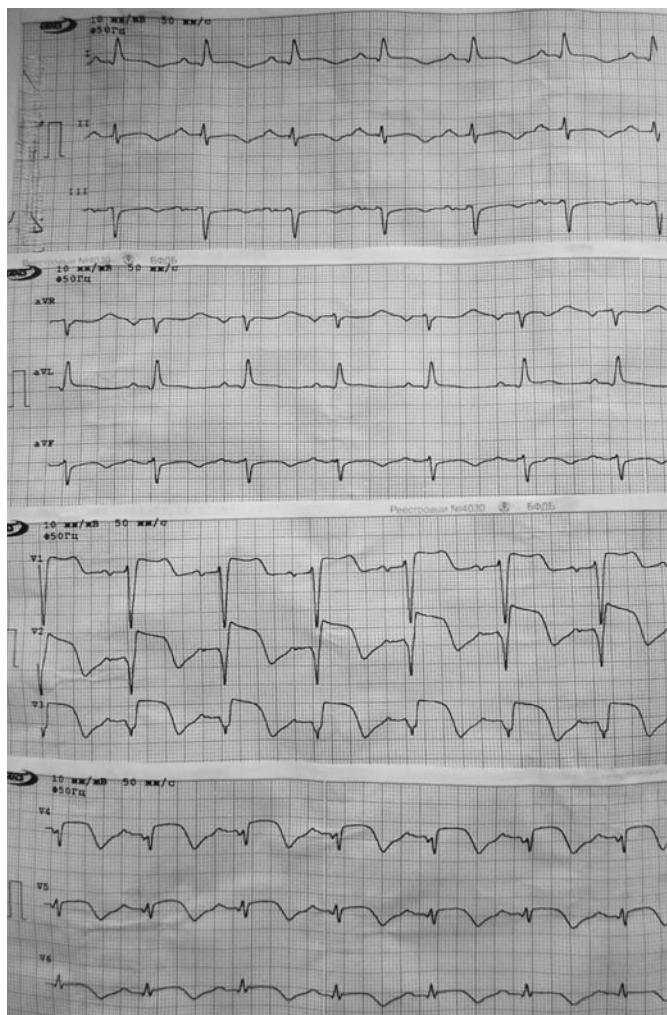
Полиморбидные пациенты сталкиваются с диагностическими ошибками чаще, чем пациенты с одним хроническим заболеванием. Большинство пропущенных диагнозов при этом обычно являются распространенными хроническими заболеваниями, такими как рак, дерматит, гипертония [1]. У пациентов с полиморбидностью в принципе выше вероятность ошибки в диагностике и лечении ввиду особенностей взаимосвязей заболеваний, необходимости учета взаимодействия, показаний и противопоказаний к лекарственным препаратам для каждого из заболеваний.

Распространенность полиморбидных пациентов, по данным систематического обзора Р.Ч. Сайфур и соавт., включившего 15,4 млн человек из 54 стран мира, составила 37,2%. В возрастной группе старше 60 лет данный показатель возрастает до 51% [2].

Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые заболевания, включая острый инфаркт миокарда, тесно взаимосвязаны, у них есть общие факторы риска. Системное воспаление и гипоксия – патофизиологические звенья взаимодействия данных патологий [3]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается более высокая распространенность одного или нескольких сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без ХОБЛ [4, 5].

Стойкий подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в совокупности с ангинозным синдромом подразумевает в большинстве случаев трансмуральное ишемическое повреждение миокарда, обусловленное тромботической окклюзией крупной коронарной артерии. Отсутствие реваскуляризации при этом приводит к формированию большой зоны некроза, что сопря-

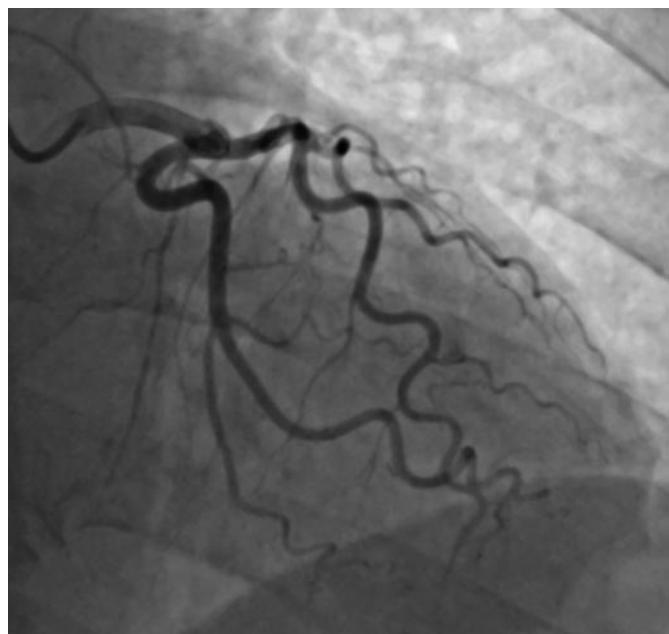
Рис. 1. ЭКГ больной Л. при поступлении.
Fig. 1. Electrocardiogram of patient L. upon admission.



жено с очень высоким риском смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости сердца, разрыва миокарда и сердечной недостаточности [6]. Данное представление диктует правила оказания помощи таким пациентам – скорейшее восстановление кровотока в миокарде. При этом в рекомендациях четко указано максимальное время от момента постановки диагноза «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» до проведения проводника в инфаркт-связанную артерию при выборе первичного чрескожного коронарного вмешательства в качестве способа реперфузии: 120 мин. Именно ограниченность во времени зачастую не позволяет детально обследовать пациентов и может являться причиной диагностических ошибок. В связи с этим крайне важно сопоставлять данные ЭКГ с клинической картиной пациента, симптомами и дополнительными диагностическими маркерами, такими как уровни тропонина, чтобы обеспечить точную диагностику.

Представляем клинический случай, демонстрирующий трудности дифференциальной диагностики изменений на ЭКГ в виде подъема сегмента ST у пациентки с полиморбидной патологией.

Рис. 2. Коронарография больной Л., проекция: 0 cra, 0 rao.
Fig. 2. Coronary angiography of patient L., projection: 0 cra, 0 rao.



Пациентка Л. 80 лет была доставлена в региональный сосудистый центр бригадой скорой медицинской помощи с не полностью купированным наркотическими анальгетиками ангинозным статусом. На ЭКГ, зарегистрированной на догоспитальном этапе: подъем ST-сегмента в I, II, AVL отведений до 1 мм, до 7 мм в грудных отведениях с формированием QS в V₂–V₃, что в совокупности с типичным болевым синдромом расценено как проявление острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (рис. 1).

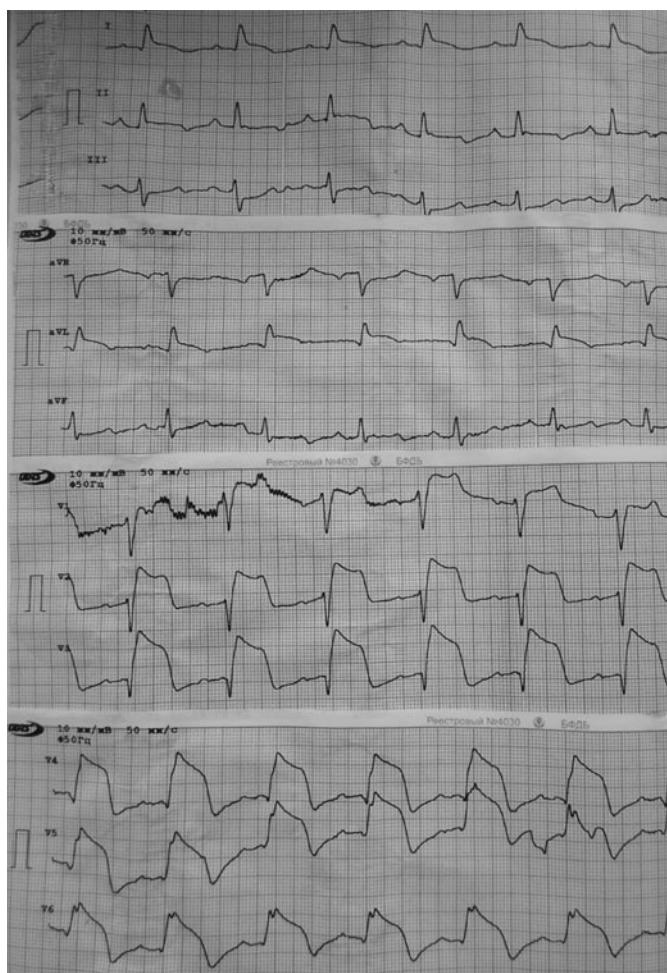
Из анамнеза известно, что пациентка более 30 лет страдает эндогенной бронхиальной астмой тяжелого течения на фоне ХОБЛ 2-й степени, средней степени тяжести, смешанного типа. По этому поводу получала базисную терапию, включая ингаляционные глюкокортикоиды. Последние 5 лет – хроническая В₁₂-дефицитная анемия.

Три года назад перенесла инфаркт миокарда с локализацией по передней стенке левого желудочка без подъема ST-сегмента, без обструкции коронарных артерий (по данным коронароангиографии). Фоновое заболевание – гипертоническая болезнь III стадии, риск 4.

При поступлении состояние пациентки тяжелое, обусловлено кардиогенным шоком. В экстренном порядке подана в операционную. На коронароангиографии – правый тип кровообращения, выраженная извитость коронарных артерий, в эндопротезировании не нуждается (рис. 2).

В дальнейшем рецидивировал болевой синдром, по ЭКГ – отрицательная динамика в виде увеличения подъема сегмента ST (рис. 3), повысился уровень тропонина до 17,900 нг/мл (референсные значения 0,000–0,500). Состояние расценено как «инфаркт в ходу», повторно подана в рентгеноперационную – атеросклероз или тромбоза коронарных артерий не выявлено.

Рис. 3. ЭКГ в динамике.
Fig. 3. Electrocardiogram in dynamics.



Выполнена эхокардиография: сократимость миокарда левого желудочка снижена на фоне гипокинеза базальных средних передних перегородочных сегментов. Аневризма верхушечной области. Фракция выброса 38%. Межжелудочковая перегородка утолщена в базальных отделах до 1,4 см, задняя стенка левого желудочка утолщена, диастола 1,3 см. Умеренный склероз аорты с кальцинозом кольца и створок аортального и митрального клапана 1-й степени. Аортальная регургитация 1-й степени, митральная регургитация 2-й степени, триkusпидальная регургитация 1-2-й степени. Признаки легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии составило 42 мм рт. ст. Данные рентгенологического исследования: очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Эмфизема, пневмосклероз.

Липидограмма:

- холестерин общий 4,10 ммоль/л (референсные значения 0,00–5,18);
- триглицериды 0,81 ммоль/л (0,00–2,26);
- холестерин липопротеинов высокой плотности 1,06 ммоль/л (0,78–1,63);
- холестерин липопротеинов низкой плотности 2,14 ммоль/л (0,00–3,37);
- коэффициент атерогенности 2,87.

Последующая консервативная терапия проводилась в условиях реанимационного отделения и была направлена на борьбу с шоком и купирование рецидивирующего болевого синдрома. В связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью переведена на аппаратное дыхание. Несмотря на проводимую терапию, нарастали явления полиорганной недостаточности и на 3-и сутки нахождения в стационаре наступил летальный исход через асистолию.

Заключительный клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца; острый повторный трансмуральный передний распространенный инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях, затяжное течение; постинфарктный кардиосклероз.

Осложнения: сердечная недостаточность II стадии, преимущественно левожелудочковая, Killip IV, кардиогенный шок, острая аневризма левого желудочка.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4.

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, эндогенная, тяжелое течение; ХОБЛ II стадии, средней степени тяжести, смешанный тип; хроническая В₁₂-дефицитная анемия.

После аутопсии при сличении клинического и патологоанатомического диагнозов отмечается их расхождение 1-й категории.

Патологоанатомический диагноз. Сочетанные заболевания:

1. ХОБЛ: хронический панбронхит в стадии обострения по типу серозно-гнойного, хроническая панцирная эмфизема, диффузный перибронхиальный и периваскулярный пневмосклероз; умеренно выраженный отек собственной пластинки слизистой оболочки, а также ее утолщение и разволокнение эластических волокон, анигиоматоз собственной пластинки и подслизистого слоя стенок бронхов. Хроническое легочное сердце: масса сердца 350 г, толщина стенки правого желудочка 0,4 см, периметр правого атриовентрикулярного отверстия 14,0 см. Нижнедолевая правосторонняя серозно-гнойная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*.

2. Бронхиальная астма эндогенная, тяжелое течение (по данным истории болезни).

Осложнения: хроническое общее венозное полнокровие по внутренним органам – цианотическая индурация селезенки, застойная мускатная гиперемия печени; острая почечная недостаточность; легочно-сердечная недостаточность. Непосредственной причиной смерти послужила легочно-сердечная недостаточность.

Интерес данного наблюдения заключается в том, что при наличии классических и достаточных для диагностики острого инфаркта миокарда критериев (типичный ангинозный приступ, характерные изменения на ЭКГ, повышенный уровень тропонина) при аутопсии некроза миокарда выявлено не было. Также не обнаружено рубцовых изменений в миокарде вследствие ранее перенесенного (3 года назад) инфаркта миокарда, что позволяет предположить, что и в этом случае имела

место гипердиагностика острого коронарного события. По данным эхокардиографии наряду с выявленным гипокинезом базальных средних передних перегородочных сегментов имело место ремоделирование сердца, истолкованное как аневризма верхушечной области. Анализ клинических и патологоанатомических данных привел к выводу, что с высокой степенью вероятности в данном случае имел место синдром таокоцубо.

В трети случаев не удается установить тот или иной пусковой фактор синдрома таокоцубо [7, 8]. Среди соматических заболеваний, как причины кардиомиопатии таокоцубо, первое место занимают такие болезни легких, как обострение бронхиальной астмы, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией. В настоящее время подобную связь объясняют особенностями иннервации и кровоснабжения легких, их связью с автономной нервной системой и центрами головного мозга [7]. С учетом эпидемиологии выделяют первичный (развивающийся у здорового до этого человека) и вторичный (на фоне какой-то имеющейся патологии) синдром таокоцубо. По клиническому течению рецидивирующий вариант данного син-

дрома встречается через 6 мес после первого эпизода у 1,2% больных и в течение 6 лет у 5%, чаще поражает женщин в постменопаузе [7, 8]. Госпитальная летальность достигает 4,5% [8]. Анатомические варианты синдрома делятся на типичные (верхушечные) – 80%, атипичные («щадящие верхушку»), базальные (инвертированные) и поражающие оба желудочка [9]. В нашем случае имеет место базальный вариант вторичного, рецидивирующего синдрома таокоцубо у женщины старческого возраста без установленного пускового фактора, но на фоне тяжелой полиморбидной патологии, закончившийся летальным исходом. Хотя распространенность данного синдрома невелика (2–3% от всех заболеваний сердца) [8], следует рассматривать возможность его развития у пациентов с инфарктоподобной клиникой и изменениями на ЭКГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Литература / References

1. Aoki T, Watanuki S. Multimorbidity and patient-reported diagnostic errors in the primary care setting: multicentre cross-sectional study in Japan. *BMJ Open* 2020;10(8):eo39040. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039040
2. Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;(57):101860. DOI: 10.1016/j.eclimn.2023.101860
3. Alqahtani F, Welle GA, Elsyis MF et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction among Patients Admitted with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease. *COPD* 2020;17(3):261-8. DOI: 10.1080/15412555.2020.1757054
4. Chen H, Luo X, Du Y et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013–2018. *BMC Pulm Med* 2023;(318). DOI: 10.1186/s12890-023-02606-1
5. De Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S et al. Multidisciplinary Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease. *Arch Bronconeumol* 2024;60(4): 226-37. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.01.013
6. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2024. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines. 2024 (in Russian).
7. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия таокоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):4993. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993 (in Russian).
8. Singh T, Khan H, Gamble DT et al. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation* 2022;145(13):1002-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854
9. Matta A, Delmas C, Campelo-Parada F et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23(1):38. DOI: 10.31083/j.rem2301038

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Харьков Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-кардиолог отд-ния кардиологии КГБУЗ КМКБ №4. ORCID: оооо-0002-8208-0926

Цибульская Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ КМКБ №4. E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: оооо-0003-0122-0884

Рябков Евгений Игоревич – врач рентген-хирург отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ КМКБ №4. E-mail: ryabkov.ei@mail.ru

Иванов Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-кардиолог отд-ния кардиологии КГБУЗ КМКБ №4

Поступила в редакцию: 15.04.2025

Поступила после рецензирования: 22.04.2025

Принята к публикации: 24.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy I. Harkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 4. ORCID: оооо-0002-8208-0926

Natalya Yu. Tsibulskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 4. E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: оооо-0003-0122-0884

Evgeniy I. Ryabkov – X-ray surgeon, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 4. E-mail: ryabkov.ei@mail.ru

Aleksandr G. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 4

Received: 15.04.2025

Revised: 22.04.2025

Accepted: 24.04.2025



Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у женщин с артериальной гипертонией

О.Л. Москаленко^{✉1,2}, Р.А. Яскевич¹, Е.Л. Давыдов²

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

[✉]olga_olgaol@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение ассоциации метаболического синдрома (МС) и его компонентов с показателями качества жизни (КЖ) у женщин с артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. Обследована 361 женщина с АГ, из которых 270 имели МС. МС диагностировали на основе критерии клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982 г.) и адаптированной Т.А. Айвазян и соавт. (1989 г.).

Результаты. Установлено, что независимо от наличия МС среди обследуемых женщин показатели различной степени снижения КЖ встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом среди женщин, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше. Снижение КЖ у женщин с АГ, имеющих МС, отмечалось у более 70% обследованных, независимо от сочетания компонентов МС. В большинстве случаев снижение КЖ у женщин как с нормальными показателями КЖ, так и различной степенью его снижения связывали с необходимостью лечиться, с ограничениями в питании, с ограничениями себя в чем-либо и с уменьшением активности в повседневной жизни.

Заключение. Установлено, что у женщин с АГ МС в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, качество жизни.

Для цитирования: Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у женщин с артериальной гипертонией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 38–42. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00610

Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in women with arterial hypertension

Olga L. Moskalenko^{✉1,2}, Roman A. Yaskevich¹, Evgeny L. Davydov²

¹Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk, Russia;

²Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

[✉]olga_olgaol@mail.ru

Abstract

Aim. Study of the association of metabolic syndrome (MS) and its components with quality of life (QOL) indicators in women with arterial hypertension.

Materials and methods. 361 women with hypertension were examined, of which 270 had MS. MS was diagnosed based on the criteria of clinical recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology in 2009. The assessment and the degree of QOL reduction were carried out using the methodology developed by A.G. Gladkov et al. (1982) and adapted by T.A. Ayvazyan et al. (1989).

Results. It was found that regardless of the presence of MS among the examined women, the indicators of QOL of varying degrees of decrease were found in more than 2/3 of the examined in both groups. At the same time, among women with MS, the number of people with a significant decrease in QOL was higher. A decrease in QOL in women with hypertension with MS was observed in more than 70% of the examined patients, regardless of the combination of MS components. In most cases, a decrease in QOL of a woman with both normal QOL indicators and varying degrees of its decrease was associated with the need for treatment, with dietary restrictions, with restrictions on herself in something and with a decrease in activity in everyday life.

Conclusion. It was found that in women with arterial hypertension, the MS was largely associated with low QOL indicators.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, quality of life.

For citation: Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Davydov E.L. Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in women with arterial hypertension. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 38–42 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00610

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой набор взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа [1–3]. У пациентов с МС характерно 2-кратное увеличение риска ишемической болезни

сердца и риска цереброваскулярных заболеваний, а также 1,5-кратное увеличение риска смертности от всех причин по сравнению с лицами без МС [2, 4]. Основными компонентами, входящими в состав МС, принято считать гипергликемию, артериальную гипертонию (АГ), высокий уровень триглицеридов, низкий уровень

холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и абдоминальное ожирение [1, 2].

Распространенность МС составляет от 20 до 30% среди взрослого населения и имеет тенденцию к увеличению как в развитых, так и в развивающихся странах [2, 5–9]. В связи с этим МС на сегодняшний день является одной из главных проблем общественного здравоохранения [1, 2, 8]. МС вносит существенный вклад в развитие неинфекционных заболеваний, которые приводят ежегодно к более 41 млн смертей во всем мире [10]. Помимо медицинских последствий имеются данные о том, что МС может оказывать неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ) пациента, связанное со здоровьем [11–17].

КЖ – это сложная концепция, на которую влияют многие аспекты человеческой жизни, такие как физическое здоровье, психологическое здоровье и социальный статус [18–20], и которая стала важной целью исследований и практики в области здоровья и медицины [21–23]. Традиционно биомедицинские результаты, а не показатели КЖ оставались основными конечными точками в исследованиях в области медицины и здравоохранения. Однако в течение последних десятилетий все больше исследований было сосредоточено на изучении различных аспектов КЖ пациентов [17, 20–22, 24–26].

Несмотря на важность роли КЖ в здравоохранении и медицине, продолжаются концептуальные и методологические дебаты о значении КЖ и о том, как его следует измерять [27, 28]. Единого определения понятия не существует, однако Всемирная организация здравоохранения определяет КЖ как «восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры, в которой он живет, в связи со своими целями, ожиданиями, стандартами и заботами» [20].

Большинство исследований показало, что МС связан с более низкими показателями КЖ, хотя в ряде исследований ассоциации между КЖ и МС не были подтверждены [29–32]. Установлена обратная взаимосвязь показателей КЖ с компонентами МС, такими как гипергликемия, абдоминальное ожирение и АГ [17, 29]. Кроме того, было показано, что пол и индекс массы тела могут влиять на ассоциацию между МС и КЖ [10].

Несмотря на весь прогресс, достигнутый в диагностике и лечении МС, он все еще остается одной из важных проблем общественного здравоохранения [1–3]. Более того, изучению влияния МС на КЖ в медицинской литературе уделяется мало внимания, из-за чего эти ассоциации все еще противоречивы и недостаточно изучены [17].

Цель исследования – изучение ассоциации МС и его компонентов с показателями КЖ у женщин с АГ.

Материалы и методы

В исследовании приняла участие 361 женщина с АГ, находящаяся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярска. В состав основной группы вошли 270 женщин с МС, средний возраст 67 [61; 74]

лет. В группу сравнения вошла 91 женщина без МС, средний возраст 65 [58; 75] лет. Сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($U=11\ 302$; $Z=1,2$; $p=0,234$).

Настоящее исследование проводилось с учетом этических принципов, применяемых в медицинских исследованиях с участием человека в качестве их субъекта, согласно требованиям WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013 г.). Всеми принявшими участие в настоящем исследовании женщинами было подписано информированное согласие.

АГ диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (2020 г.) [33].

Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982 г.) и адаптированной для исследования аспектов общего благополучия у больных с гипертонической болезнью Т.А. Айвазян и соавт. (1989 г.) [34]. При исследовании КЖ пациенткам предлагалось выбрать одну из следующих альтернатив для выражения своего отношения к каждому из указанных в опроснике последствий заболевания:

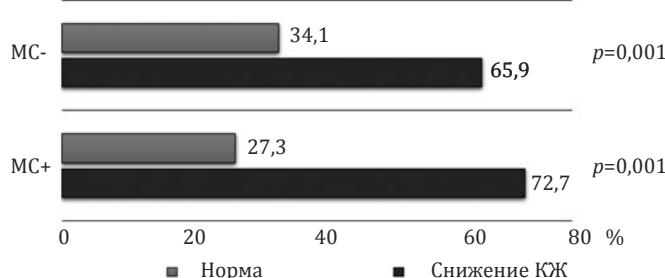
- 1) «очень переживаю»;
- 2) «мне это неприятно»;
- 3) «отношусь безразлично»;
- 4) «рада этому».

Каждый ответ оценивался определенным баллом: -2, -1, 0 и +1. Суммарный показатель КЖ, полученный респондентками по всем разделам опросника в баллах, позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных его показателей – о главных причинах изменения КЖ. За нормативные показатели КЖ принимали значения ≥ 0 . Показатели от -2 до -4 баллов расценивались как снижение КЖ в легкой степени, от -5 до -7 – умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели -8 баллов и ниже.

МС диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.) [35]. Основанием для диагностирования у пациентки МС являлось наличие основного признака – центрального (абдоминального) ожирения и не менее двух дополнительных критериев: АГ, повышения уровня триглицеридов, снижения уровня холестерина ЛПВП, повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, гипергликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе.

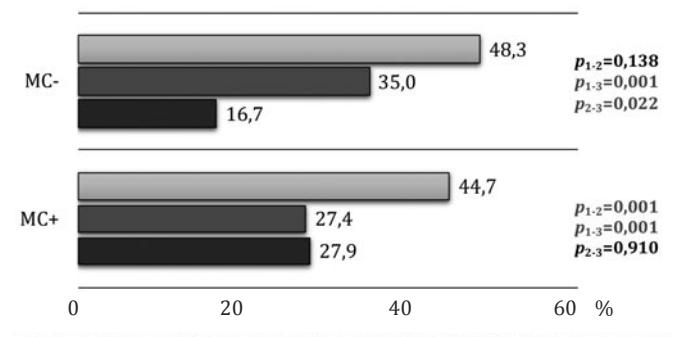
Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 26. Сравнительный анализ частот категориальных признаков проводили с применением критерия χ^2 (Хи-квадрат). Представленные медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3] количественные признаки анализировались с использованием U-теста Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при значениях $p<0,05$.

Рис. 1. Показатели КЖ у женщин с АГ, имеющих и не имеющих МС.
Fig. 1. Quality of life indicators in females with arterial hypertension having and not having metabolic syndrome.



Примечание: MC+ – женщины с МС; MC- – женщины без МС.

Рис. 2. Ассоциация различных уровней КЖ с МС у женщин с АГ.
Fig. 2. Association of various life quality levels with metabolic syndrome in females with arterial hypertension.



■ Легкое снижение КЖ ■ Умеренное снижение КЖ ■ Значительное снижение КЖ

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного нами исследования установлено, что среди лиц с диагностированным МС медиана суммарного показателя КЖ составила -4,3 [-7; 0] балла, среди женщин без МС – -3,5 [-5; 0] балла ($U=11\ 144$; $Z=1,37$; $p=0,169$).

Показатели различной степени снижения КЖ встречались у 72,7% лиц с диагностированным МС и у 65,9% обследованных женщин без МС ($\chi^2=1,51$, $df=1$, $p=0,219$); рис. 1.

Анализ ассоциации различных уровней КЖ среди женщин с диагностированным МС показал, что значительное снижение КЖ отмечалось у 41,7% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 27,4% и легкое снижение КЖ – у 44,7% (рис. 2).

Среди пациенток, не имеющих МС, значительное снижение КЖ отмечалось у 16,7% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 35,0% и легкое – у 48,3%. При этом среди женщин с МС легкое снижение КЖ встречалось статистически значимо чаще: 44,7% vs 27,4% ($\chi^2=12,7$, $df=1$, $p=0,001$) и 44,7% vs 27,9% ($\chi^2=11,9$, $df=1$, $p=0,001$). Среди женщин с АГ, не имеющих МС, легкое снижение КЖ также встречалось чаще, но статистически значимые различия было отмечены только со значительным снижением КЖ: 44,7% vs 27,9% ($\chi^2=5,26$, $df=1$, $p=0,002$).

Рис. 3. Показатели КЖ у женщин с АГ, имеющих различные сочетания компонентов МС.

Fig. 3. Quality of life indicators in females with arterial hypertension having various combinations of metabolic syndrome components.

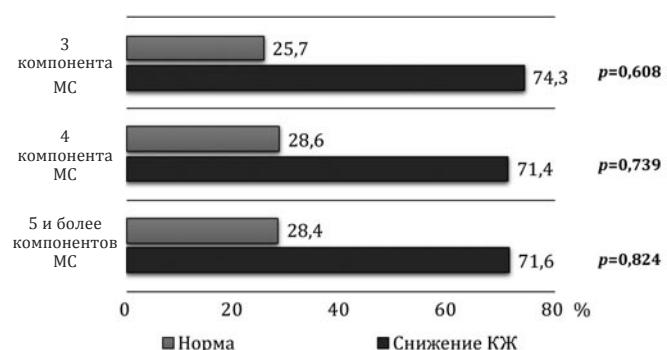
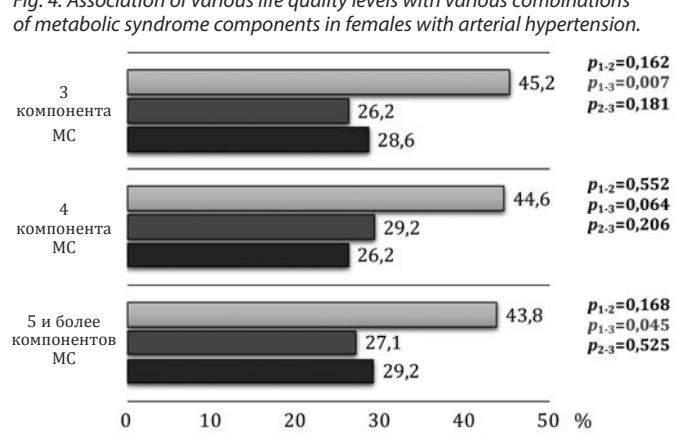


Рис. 4. Ассоциация уровней КЖ с различными сочетаниями компонентов МС у женщин с АГ.
Fig. 4. Association of various life quality levels with various combinations of metabolic syndrome components in females with arterial hypertension.



■ Легкое снижение КЖ ■ Умеренное снижение КЖ ■ Значительное снижение КЖ

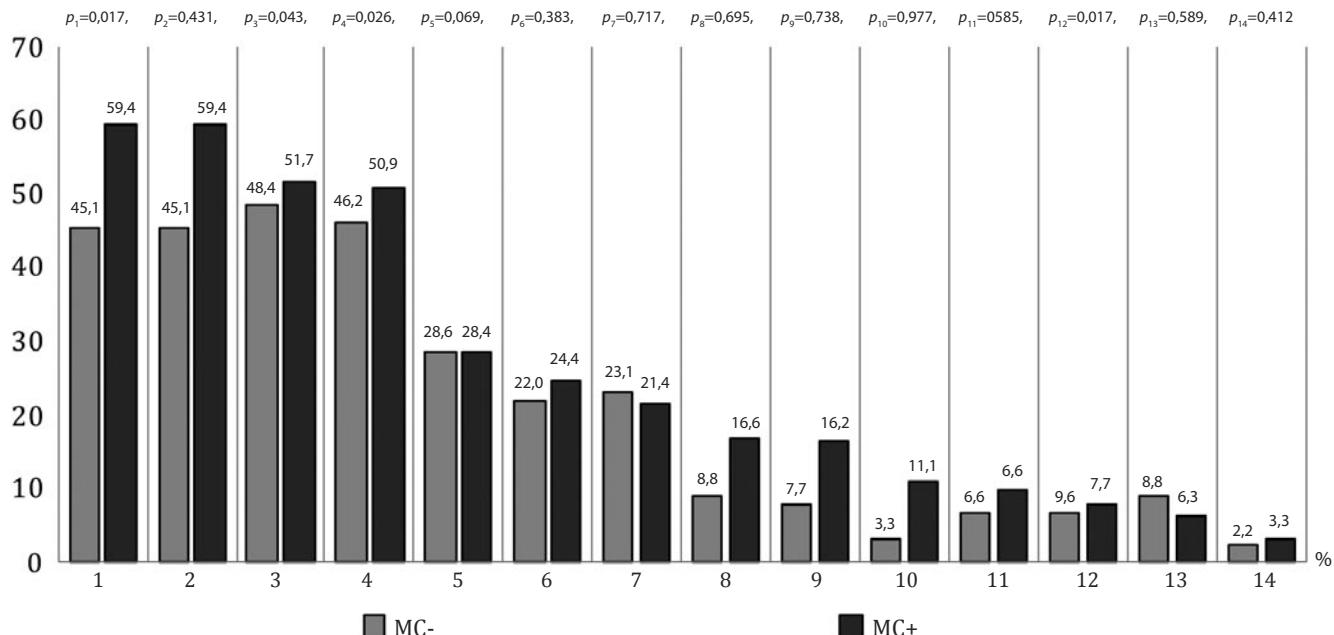
Также следует отметить, что среди женщин, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше – 27,9% vs 16,7% ($\chi^2=3,08$, $df=1$, $p=0,079$) в сравнении с лицами без МС.

Резюмируя изложенное, следует отметить, что независимо от наличия МС среди обследуемых женщин показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом среди женщин, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше.

Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований. В исследовании Л.Е. Смирновой и соавт. (2022 г.) при оценке КЖ с помощью шкалы SF-36 отмечалось снижение показателей (<50 баллов) КЖ в обеих группах как по физическому, так и по психическому компонентам здоровья с более выраженным снижением КЖ при АГ с МС, что свидетельствует не только о снижении КЖ при АГ с МС, но и об уменьшении адаптационного потенциала у этой категории пациентов [15]. Результаты исследования, проведенного Ю.А. Фоминых и соавт. (2019 г.) показали, что у пациентов с МС во всех группах, принимавших участие в исследовании, выявлено снижение показателей КЖ по шкале SF-36, причем особенностью является

Рис. 5. Факторы, влияющие на показатели КЖ у женщин с АГ, имеющих и не имеющих МС.

Fig. 5. Factors affecting the quality of life indicators in females with arterial hypertension having and not having metabolic syndrome.



Примечание: 1 – необходимость лечиться; 2 – ограничения в питании; 3 – снижение активности в повседневной жизни; 4 – ограничение себя в чем-либо; 5 – ограничения в занятиях физкультурой и спортом; 6 – ограничение в проведении досуга; 7 – ограничение общения с близкими; 8 – ограничение в трудовой деятельности; 9 – изменение во взаимоотношениях с родственниками; 10 – изменение во взаимоотношениях с сослуживцами; 11 – уменьшение дохода; 12 – понижение в должности; 13 – изменения в половой жизни; 14 – отказ от курения.

снижение за счет показателей физического компонента. В то же время показатели психологического компонента КЖ у лиц с МС не были изменены [16]. В проведенном P. Saboya и соавт. метаанализе (2016 г.) были проанализированы 30 исследований, посвященных взаимосвязи между МС и КЖ. Авторами установлено, что в большинстве исследований МС в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ. Однако почти все исследования, в которых изучалась ассоциация МС и КЖ, были перекрестными, и причинно-следственные связи установить не удалось [17].

Следующим этапом настоящего исследования было изучение частоты разных сочетаний компонентов МС у женщин с нормальными показателями КЖ и различной степенью его снижения (рис. 3).

Установлено, что снижение КЖ у женщин с АГ, имеющих МС, отмечалось у более 70% обследованных как при 3-компонентном (74,3%), так и при 4- (71,4%) и 5-компонентном (71,6%) сочетаниях соответственно.

На следующем этапе исследования было проанализировано влияние различных кластеров МС на степень снижения КЖ (рис. 4). Установлено, что независимо от количества компонентов МС среди обследованных женщин с АГ чаще отмечалось легкое снижение КЖ: при 3-компонентном сочетании – 45,2%, 4-компонентном – 44,6% и 5-компонентном – 43,8%. При этом около 1/3 пациенток в каждой подгруппе имели значи-

тельное снижение КЖ: 28,6%, 26,2% и 29,2% соответственно.

Также установлено, что самым частым кластером МС среди женщин с АГ с различными уровнями снижения КЖ было сочетание компонентов МС, в состав которого входили абдоминальное ожирение, АГ и высокий уровень ЛПВП: при легком снижении КЖ – 27,3%, умеренном – 29,6% и выраженным – 23,6% соответственно.

Далее был проведен анализ причин, влияющих на снижение КЖ, который позволил выявить следующие особенности (рис. 5). В большинстве случаев снижение КЖ женщины как с нормальными показателями КЖ, так и различной степенью его снижения связывали с необходимостью лечиться (часто обращаться к врачам, принимать лекарства и т.д.) – 45,1% и 59,4% ($\chi^2=5,69$, $df=1$, $p=0,017$), с ограничениями в питании – 45,1% и 59,4% ($\chi^2=0,62$, $df=1$, $p=0,431$), с ограничениями себя в чем-либо – 48,4% и 51,7% ($\chi^2=4,11$, $df=1$, $p=0,043$), с уменьшением активности в повседневной жизни – 46,2% и 50,9% соответственно ($\chi^2=4,97$, $df=1$, $p=0,026$). Следует отметить, что такие причины снижения КЖ, как необходимость лечиться, ограничения себя в чем-либо, уменьшение активности в повседневной жизни и понижение в должности, женщинами с МС отмечались статистически значимо чаще.

Таким образом, полученные при исследовании данные об ассоциации МС и его компонентов с показате-

лями КЖ у женщин с АГ имеют важное значение для повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение риска возникновения осложнений МС и улучшение его прогноза.

Выводы

Установлено, что независимо от наличия МС среди обследуемых женщин показатели различной степени снижения КЖ встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом среди женщин, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше. Снижение КЖ у женщин с АГ, имеющих МС, отмечалось у более 70% обследованных независимо от со-

четания компонентов МС. Самым частым кластером МС среди женщин с АГ с различными уровнями снижения КЖ было сочетание компонентов МС, в состав которого входили абдоминальное ожирение, АГ и высокий уровень холестерина ЛПВП. В большинстве случаев снижение КЖ женщины как с нормальными показателями КЖ, так и различной степенью его снижения связывали с необходимостью лечиться, с ограничениями в питании, с ограничениями себя в чем-либо и с уменьшением активности в повседневной жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москаленко Ольга Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. НИИ МПС – ОП ФИЦ КНЦ СО РАН, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: oooo-0003-4268-6568

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. НИИ МПС – ОП ФИЦ КНЦ СО РАН. ORCID: oooo-0003-4033-3697

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: oooo-0001-7765-2726

Поступила в редакцию: 28.01.2025

Поступила после рецензирования: 03.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga L. Moskalenko – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: oooo-0003-4268-6568

Roman A. Yaskevich – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center. ORCID: oooo-0003-4033-3697

Evgeny L. Davydov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: oooo-0001-7765-2726

Received: 28.01.2025

Revised: 03.02.2025

Accepted: 13.02.2025



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У ВЗРОСЛЫХ:

- ◎ **артериальная гипертензия**
легкой и средней (1-2) степени тяжести¹

- ◎ **острый инфаркт миокарда**

(начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности¹



При артериальной гипертензии:

- ◎ **Начальная доза – 15 мг зофеноприла кальция в сутки**
(2 таблетки препарата Зокардис® 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис® 30)
- ◎ **Обычная поддерживающая доза – 30 мг**
зофеноприла кальция в сутки (1 таблетка препарата Зокардис® 30)
- ◎ **Максимальная суточная доза – 60 мг**
зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 30, принимаемых однократно или разделенных на два приема)

Способ применения и дозы¹: Внутрь. Таблетки принимают вне зависимости от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Доза должна быть подобрана индивидуально. Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую форму выпуска препарата – препарат Зокардис® 7,5 или препарат Зокардис® 30, содержащие 7,5 мг или 30 мг зофеноприла кальция соответственно. Артериальная гипертензия. Препарат применяется как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Начальная доза составляет 15 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис® 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис® 30) 1 раз в сутки. Необходимость увеличения дозы препарата определяется путем измерения АД непосредственно перед приемом следующей дозы. Антигипертензивный эффект развивается в течение нескольких недель, поэтому рекомендуется увеличивать дозу препарата с интервалом в четыре недели. Обычная поддерживающая доза составляет 30 мг зофеноприла кальция (1 таблетка препарата Зокардис® 30) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 60 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис® 30) в сутки, принимаемых однократно или разделенных на два приема. Противопоказания: гиперчувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности); состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует); первичный гиперальдостеронизм; беременность, период трудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию; одновременное проведение диализа с использованием поликарбонитрильных мембранных с высокой пропускной способностью (например, AN69®) или плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферез); одновременное применение с алискриреном и препаратами, содержащими алискрирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функций почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратаами, содержащими сакубитрил – сакубитрил/валсартан) и применение ранее 36 часов после применения последней дозы препарата сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Базовая информация по препаратам Зокардис 7,5 мг, Зокардис 30 мг от 07.10.2024 г¹.

1. Общая характеристика лекарственных препаратов Зокардис 7,5 и Зокардис 30.

Зокардис® 7,5

Зокардис® 30

Ознакомьтесь
с полной информацией
о лекарственном
препарate,
используя QR-код¹



Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com.

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов
здравоохранения.

RU-ZOC-04-2024-v01-print. 17.10.2024



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини».
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>

Реклама



Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у мужчин с артериальной гипертонией

О.Л. Москаленко^{✉1,2}, Р.А. Яскевич¹, Е.Л. Давыдов²

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

[✉]olga_olgaol@mail.ru

Аннотация

Метаболический синдром (МС) по определению не является заболеванием, а представляет собой совокупность индивидуальных метаболических факторов риска, включающих абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертонию (АГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, которые, в свою очередь, могут резко увеличить распространенность сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность МС сильно варьирует в зависимости от используемого определения, пола, возраста, социально-экономического статуса и этнической принадлежности исследуемых групп.

Цель. Изучение ассоциации МС и его компонентов с показателями качества жизни (КЖ) у мужчин с АГ.

Материалы и методы. Обследованы 172 мужчины с АГ, из которых 106 имели МС. МС диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982 г.) и адаптированной Т.А. Айвазян и соавт. (1989 г.).

Результаты. Среди обследуемых мужчин с АГ, имеющих МС, различная степень снижения КЖ встречалась у более 80% обследованных. Снижение КЖ у мужчин, имеющих МС, чаще отмечалось у лиц с 4-компонентным сочетанием компонентов МС. Самыми частыми кластерами МС среди мужчин с разными уровнями снижения КЖ были 3-, 4- и 5-компонентные сочетания, включающие абдоминальное ожирение, АГ и дислипидемические нарушения. Чаще на снижение показателей КЖ у мужчин, имеющих МС, влияли такие причины, как уменьшение активности в повседневной жизни, необходимость лечиться, ограничения в питании и ограничение себя в чем-либо.

Заключение. Установлено, что у мужчин с АГ МС в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, качество жизни.

Для цитирования: Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Ассоциация метаболического синдрома и его компонентов с показателями качества жизни у мужчин с артериальной гипертонией. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (5): 44–48.

DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00611

Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in men with arterial hypertension

Olga L. Moskalenko^{✉1,2}, Roman A. Yaskevich¹, Evgeny L. Davydov²

¹Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk, Russia;

²Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

[✉]olga_olgaol@mail.ru

Abstract

Metabolic syndrome (MS), by definition, is not a disease, but is a combination of individual metabolic risk factors, including abdominal obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, arterial hypertension (AH), and low high-density lipoprotein cholesterol, which in turn can dramatically increase the prevalence of type II diabetes and cardiovascular disease. The prevalence of MS varies greatly depending on the definition used, sex, age, socioeconomic status, and ethnicity of the study groups.

Aim. To study the association of MS and its components with quality of life (QOL) indicators in men with AH.

Materials and methods. 172 men with AH were examined, 106 of whom had MS. MS was diagnosed based on the criteria of clinical recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology in 2009. The assessment and the degree of QOL reduction were carried out using the methodology developed by A.G. Gladkov et al. (1982) and adapted by T.A. Ayvazyan et al. (1989).

Results. Among the examined men with AH, having MS, QOL indicators of varying degrees of decrease were found in more than 80% of the surveyed. A decrease in QOL in men with MS was more often observed in individuals with a 4-component combination of MS components. The most frequent clusters of MS among men with different levels of QOL reduction were 3-, 4- and 5-component combinations, including abdominal obesity, AH and dyslipidemic disorders. More often, the decrease in QOL indicators in men with MS was influenced by such reasons as a decrease in activity in daily life, the need for treatment, restriction in nutrition and restriction of oneself in anything.

Conclusion. It was found that in men with AH, the MS was largely associated with low QOL indicators.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, quality of life.

For citation: Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Davydov E.L. Association of metabolic syndrome and its components with quality of life indicators in men with arterial hypertension. Clinical review for general practice. 2025; 6 (5): 44–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00611

Введение

Большинство проведенных за последнее время крупных эпидемиологических исследований продемонстрировали, что метаболический синдром (МС) в настоящее время может рассматриваться как одна из главных проблем общественного здравоохранения во многих развитых и развивающихся странах в связи с повышенным риском развития диабета, сердечно-сосудистых (ССЗ), цереброваскулярных заболеваний, ухудшением качества жизни (КЖ) и смертностью [1–6].

МС по определению не является заболеванием, а представляет собой совокупность индивидуальных метаболических факторов риска, включая абдоминальное ожирение (АО), гипергликемию, гипертриглицеридемию (ГТГ), артериальную гипертонию (АГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2, 7, 8], которые, в свою очередь, могут резко увеличить распространность сахарного диабета 2-го типа и ССЗ. Установлено, что МС увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа и ССЗ в течение последующих 5–10 лет в 5 и 2 раза соответственно [2, 9]. Кроме того, у пациентов с МС в среднем в 4 раза повышен риск развития инсульта и инфаркта миокарда и в 2 раза выше риск смерти от аналогичного события по сравнению с пациентами без МС независимо от предшествующих сердечно-сосудистых событий в анамнезе [5]. Распространенность МС сильно варьирует в зависимости от используемого определения, пола, возраста, социально-экономического статуса и этнической принадлежности исследуемых групп [1–6]. Также имеются данные о том, что кроме медицинских последствий МС может оказывать неблагоприятное влияние и на КЖ пациента, связанное со здоровьем [11–16].

КЖ, связанное со здоровьем, является широким многомерным понятием, которое обычно включает субъективные оценки как положительных, так и отрицательных аспектов жизни [17]. Несмотря на то, что традиционно биомедицинские результаты, а не показатели КЖ остаются основными конечными точками в исследованиях в области медицины и здравоохранения, в течение последних десятилетий стало появляться все больше исследований, направленных на изучение различных аспектов КЖ пациентов [16–22].

КЖ – это сложная концепция, на которую влияют многие аспекты человеческой жизни, такие как физическое здоровье, психологическое здоровье и социальный статус [17], и которая утвердилась в качестве важной цели для исследований и практики во многих областях медицины [20, 22–25]. Но, несмотря на очевидную важность роли КЖ в здравоохранении и медицине, продолжаются концептуальные и методологические дебаты о значении КЖ и о том, как его следует измерять [17].

Изучению влияния МС на КЖ в медицинской литературе уделяется мало внимания, из-за чего эти ассоциации все еще противоречивы и недостаточно изучены [16]. Большинство исследований показали, что МС связан с более низкими показателями КЖ [26–31]. Однако

несмотря на то, что во многих исследованиях была подтверждена взаимосвязь между компонентами МС и КЖ [16, 27], в ряде исследований ассоциации между КЖ и МС не были установлены [29–31].

Цель исследования – изучение ассоциации МС и его компонентов с показателями КЖ у мужчин с АГ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 172 мужчины с АГ, находящиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярска. В состав основной группы вошли лица с МС – 106 человек (средний возраст 62,5 [56; 68] года). В группу сравнения вошли мужчины без МС – 66 человек (средний возраст 64 [59; 71] года). Сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($U=3076$; $Z=-1,33$; $p=0,184$).

Настоящее исследование проводилось с учетом этических принципов, применяемых в медицинских исследованиях с участием человека в качестве их субъекта, согласно требованиям WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013 г.). Всеми принявшими участие в настоящем исследовании мужчинами было подписано информированное согласие.

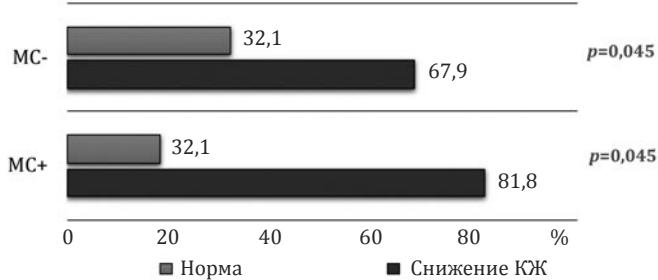
АГ диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (2020 г.) [32].

Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982 г.) и адаптированной для исследования аспектов общего благополучия у больных с гипертонической болезнью Т.А. Айвазян и соавт. (1989 г.) [33]. Полученный респондентами по всем разделам опросника суммарный показатель КЖ в баллах позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных его показателей – о главных причинах изменения КЖ. За нормативные показатели КЖ принимали значение ≥ 0 . Показатели от -2 до -4 баллов расценивались как снижение КЖ в легкой степени, от -5 до -7 – умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели ниже -8 баллов.

МС диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.) [34]. Основанием для диагностирования у пациента МС являлось наличие у него основного признака – центрального ожирения (АО) и не менее двух дополнительных критериев: АГ, повышения уровня триглицеридов (ГТГ), снижения уровня ХС ЛПВП (гипоХС ЛПВП), повышения уровня ХС липопротеинов низкой плотности – ЛПНП (гиперХС ЛПНП), гипергликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 26. Сравнительный анализ частот категориальных признаков проводили с применением критерия χ^2 (Хи-квадрат). Представлен-

Рис. 1. Показатели КЖ у мужчин с АГ, имеющих и не имеющих МС.
Fig. 1. Quality of life indicators in males with arterial hypertension having and not having metabolic syndrome.



Примечание: MC+ – лица с МС; MC- – лица без МС.

ные медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3] количественные признаки анализировались с использованием U-теста Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при значениях $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного нами исследования установлено, что среди лиц с диагностированным МС медиана суммарного показателя КЖ составила -4,5 [-7; -2] балла, среди мужчин без МС – -4,0 [-6; 0] балла ($U=3021$; $Z=1,5$; $p=0,134$).

Показатели КЖ разной степени снижения встречались у 81,8% лиц с диагностированным МС и у 67,9% обследованных мужчин без МС ($\chi^2=1,51$, $df=1$, $p=0,219$); рис. 1.

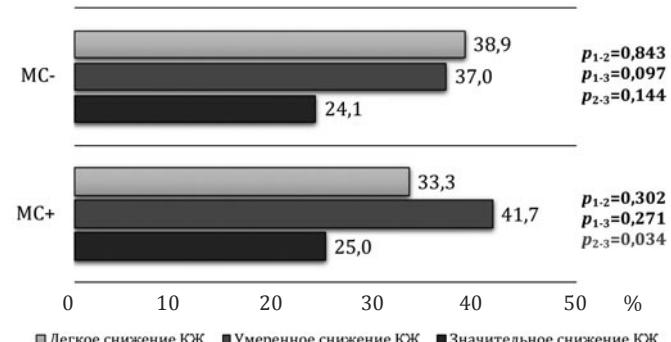
Анализ ассоциации разных уровней КЖ среди мужчин с диагностированным МС показал, что значительное снижение КЖ отмечалось у 25,0% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 41,7% и легкое снижение КЖ у 33,3% лиц соответственно (рис. 2).

Среди пациентов, не имеющих МС, значительное снижение КЖ отмечалось у 24,1% обследуемых, умеренное – у 37,0% и легкое – у 38,9%. При этом среди мужчин с МС умеренное снижение КЖ встречалось статистически значимо чаще в сравнении со значительно сниженным КЖ: 41,7% vs 25,0% ($\chi^2=4,5$, $df=1$, $p=0,034$). Среди мужчин с АГ, не имеющих МС, чаще встречалось легкое снижение КЖ, однако эти различия не имели статистической значимости: 38,9% vs 24,1% ($\chi^2=2,75$, $df=1$, $p=0,097$) и 38,9% vs 37,0% ($\chi^2=0,28$, $df=1$, $p=0,599$) в сравнении с лицами без МС.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что среди обследуемых мужчин с АГ, имеющих МС, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 80% обследованных, среди которых в 41,7% случаях выявлялось умеренное снижение КЖ.

Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований. В крупном метаанализе, посвященном изучению взаимосвязи между МС и

Рис. 2. Ассоциация различных уровней КЖ с МС у мужчин с АГ.
Fig. 2. Association of various life quality levels with metabolic syndrome in males with arterial hypertension.



Примечание: MC+ – лица с МС; MC- – лица без МС.

КЖ, R. Saboya и соавт. (2016 г.) установили, что в большинстве исследований МС в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ. Однако почти все исследования, в которых изучалась ассоциация МС и КЖ, были перекрестными и причинно-следственные связи установить не удалось [16]. В исследовании Ю.А. Фоминых и соавт. (2019 г.) выявлено снижение показателей КЖ у пациентов с МС по шкале SF-36, преимущественно за счет показателей физического компонента. В то же время показатели психологического компонента КЖ у лиц с МС не были изменены [15]. Л.Е. Смирнова и соавт. (2022 г.) отметили более выраженное снижение показателей КЖ у лиц с МС как по физическому, так и по психическому компонентам здоровья, что, по их мнению, может свидетельствовать об уменьшении адаптационного потенциала у этой категории пациентов [14]. В проведенном нами ранее исследовании было установлено, что независимо от наличия МС среди обследуемых женщин с АГ показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом среди женщин, имеющих МС, число лиц со значительным снижением КЖ было выше [26].

Следующим этапом настоящего исследования было изучение частоты различных сочетаний компонентов МС у мужчин с нормальными показателями КЖ и различной степенью его снижения (рис. 3).

Установлено, что у мужчин с АГ, имеющих МС, наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с 4-компонентным кластером МС – 74,4% в сравнении с 3-компонентным – 60,5% ($\chi^2=1,09$, $df=1$, $p=0,296$) и 5-компонентным – 67,9% ($\chi^2=3,15$, $df=1$, $p=0,076$) кластерами соответственно. Однако у женщин в упомянутом выше исследовании [26] наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с 3-компонентным кластером МС.

На следующем этапе исследования было проанализировано влияние различных кластеров МС на степень снижения КЖ (рис. 4). Установлено, что среди обследованных мужчин с АГ чаще отмечалось умеренное снижение КЖ: при 3-компонентном кластере МС – 52,2% и

Рис. 3. Показатели КЖ у мужчин с АГ, имеющих различные сочетания компонентов МС.
Fig. 3. Quality of life indicators in males with arterial hypertension having various combinations of metabolic syndrome components.

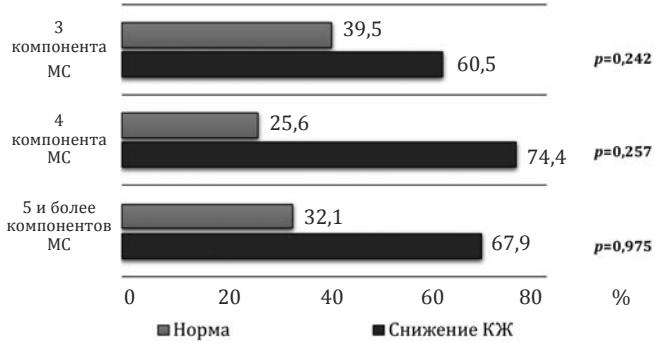


Рис. 4. Ассоциация уровней КЖ с разными сочетаниями компонентов МС у мужчин с АГ.

Fig. 4. Association of various life quality levels with various combinations of metabolic syndrome components in males with arterial hypertension.

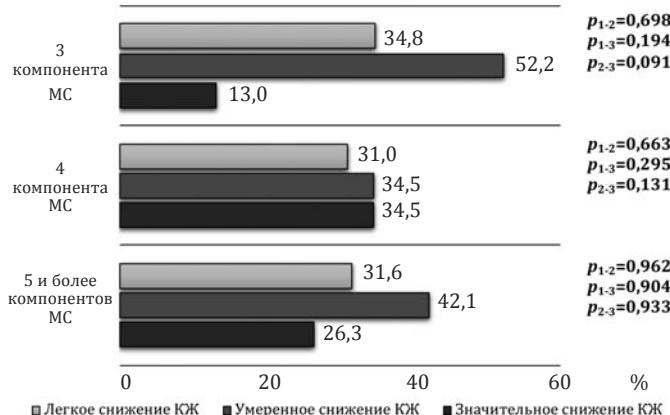
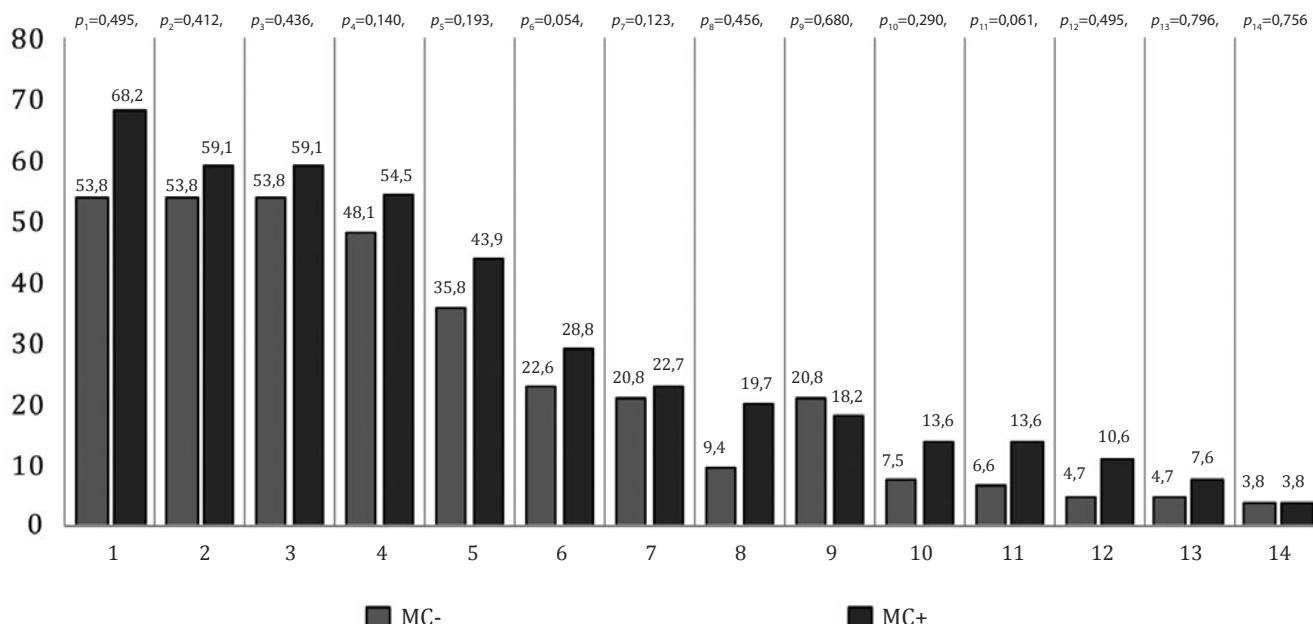


Рис. 5. Факторы, влияющие на показатели КЖ у мужчин с АГ, имеющих и не имеющих МС.

Fig. 5. Factors affecting the quality of life indicators in males with arterial hypertension having and not having metabolic syndrome.



Примечание: 1 – снижение активности в повседневной жизни; 2 – необходимость лечиться; 3 – ограничения в питании; 4 – ограничение себя в чем-либо; 5 – ограничения в занятиях физкультурой и спортом; 6 – ограничение в проведении досуга; 7 – изменения в половом жизни; 8 – уменьшение дохода; 9 – ограничение общения с близкими; 10 – ограничение в трудовой деятельности; 11 – понижение в должности; 12 – изменение во взаимоотношениях с сослуживцами; 13 – изменение во взаимоотношениях с родственниками; 14 – отказ от курения.

5-компонентном – 42,1%. У лиц с 4-компонентным кластером МС чаще отмечалось умеренное (34,5%) и значительное (34,5%) снижение КЖ.

Также было установлено, что самыми частыми кластерами МС среди мужчин с АГ с различными уровнями снижения КЖ были сочетания компонентов МС, состоящие из АО, АГ, ГТГ и дислипидемий, обусловленных гиперХС ЛПНП и гипоХС ЛПВП при легком снижении КЖ – 20,8%; АО, АГ и гиперХС ЛПНП при умеренном снижении КЖ – 33,3%; АО, АГ, ГТГ, гиперХС ЛПНП с АО, АГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП при выраженном снижении КЖ – по 22,2% соответственно.

Далее был проведен анализ причин, влияющих на снижение КЖ, который позволил выявить следующие особенности (рис. 5). В большинстве случаев снижение КЖ мужчины как с нормальными показателями КЖ, так и различной степенью его снижения связывали с уменьшением активности в повседневной жизни – 53,8% и 68,2% ($\chi^2=0,47$, df=1, p=0,495), с необходимостью лечиться (часто обращаться к врачам, принимать лекарства и т.д.) – 53,8% и 59,1% ($\chi^2=0,67$, df=1, p=0,412), с ограничениями в питании – 53,8% и 59,1% ($\chi^2=0,61$, df=1, p=0,436) и с ограничениями себя в чем-либо – 48,1% и 54,5% ($\chi^2=2,17$, df=1, p=0,140). Следует

отметить, что аналогичные частые причины снижения КЖ были характерны и для женщин в проведенном нами ранее исследовании [26].

Таким образом, полученные при исследовании данные об ассоциации МС и его компонентов с показателями КЖ у мужчин с АГ имеют важное значение для повышения эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение риска возникновения осложнений МС и улучшение его прогноза.

Выводы

Установлено, что среди обследуемых мужчин с АГ, имеющих МС, показатели КЖ различной степени сни-

жения встречались у более 80% обследованных. Снижение КЖ у мужчин, имеющих МС, чаще отмечалось у лиц с 4-компонентным кластером МС. Самыми частыми кластерами МС среди мужчин с различными уровнями снижения КЖ были 3-, 4- и 5-компонентные сочетания, включающие АО, АГ и дислипидемические нарушения. Чаще на снижение показателей КЖ у мужчин, имеющих МС, влияли такие причины, как уменьшение активности в повседневной жизни, необходимость лечиться, ограничение в питании и ограничение себя в чем-либо.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москаленко Ольга Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. НИИ МПС – ОП ФИЦ КНЦ СО РАН, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: oooo-0003-4268-6568

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. НИИ МПС – ОП ФИЦ КНЦ СО РАН. ORCID: oooo-0003-4033-3697

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: oooo-0001-7765-2726

Поступила в редакцию: 28.01.2025

Поступила после рецензирования: 06.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga L. Moskalenko – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: oooo-0003-4268-6568

Roman A. Yaskewich – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center. ORCID: oooo-0003-4033-3697

Evgeny L. Davydov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: oooo-0001-7765-2726

Received: 28.01.2025

Revised: 06.02.2025

Accepted: 13.02.2025



Продолжительность жизни и отдаленная выживаемость пациентов после инфаркта миокарда

Е.В. Усачева¹, О.В. Замахина^{✉1}, Н.В. Дмитриева², О.М. Куликова³, Е.В. Оsipенко¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БЗУ ОО «Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова», Омск, Россия;

³ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, Новосибирск, Россия

[✉]ozamakhina@yandex.ru

Аннотация

С целью изучения продолжительности жизни и выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ППИМ), в зависимости от пола и возраста, в котором возник первый инфаркт миокарда (ИМ), проведено ретроспективное аналитическое исследование, в которое включены данные о 907 ППИМ. Данные о смертности получены из медицинской информационной системы региона г. Омска. В качестве конечной точки была выбрана «смерть от всех причин» по состоянию на 05.10.2024. Оценивались продолжительность жизни и отдаленная выживаемость ППИМ в зависимости от пола и возраста, в котором пациент перенес первый ИМ.

Результаты. Продолжительность жизни ППИМ в среднем составила 68,3 года, при этом до возраста 60 лет дожили 88% пациентов, 70 лет – 60%, 80 лет – 32%. Женщины переносят первый в жизни ИМ в возрасте на 6,6 года старше, чем мужчины. Для пациентов, переживших ИМ в возрасте до 50 лет, медиана выживаемости после ИМ составила 20 лет, при этом до 70-летнего возраста дожили менее 25%: их 5-летняя выживаемость составила 93%, 10-летняя – 78%, 15-летняя – 63%, двадцатилетняя – 48%, тридцатилетняя – 31%. Для пациентов, перенесших ИМ в возрасте 50–59 лет, медиана выживаемости после ИМ составила 16,5 года, при этом до 70-летнего возраста дожили 50%, до 80-летнего – 13%, их 5-летняя выживаемость составила 87%, 10-летняя – 70%, 15-летняя – 53%, 20-летняя – 33%, 30-летняя – 12%. Для пациентов, перенесших ИМ в возрасте 60 лет и старше, медиана выживаемости после ИМ составила 9 лет, при этом до 70-летнего возраста дожили 82%, до 80-летнего – 50%, их 5-летняя выживаемость составила 66%, 10-летняя – 44%, 15-летняя – 29%, 20-летняя – 19%, 30-летняя – менее 10%.

Заключение. Выживаемость пациентов после ИМ зависит от возраста, в котором пациент перенес первый в своей жизни ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, выживаемость, продолжительность жизни, пациенты после инфаркта миокарда, сосудистые события.

Для цитирования: Усачева Е.В., Замахина О.В., Дмитриева Н.В., Куликова О.М., Оsipенко Е.В. Продолжительность жизни и отдаленная выживаемость пациентов после инфаркта миокарда. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 49–54.

DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00612

Life expectancy and long-term survival of patients after myocardial infarction

Elena V. Usacheva¹, Olga V. Zamahina^{✉1}, Natalia V. Dmitrieva², Oksana M. Kulikova³, Elena V. Osipenko¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Kabanov City Clinical Hospital No. 1, Omsk, Russia;

³Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia

[✉]ozamakhina@yandex.ru

Abstract

In order to study the life expectancy and survival of patients who have suffered a myocardial infarction (MI), depending on the gender and age at which the first MI occurred, a retrospective analytical study was conducted, which included data on 907 patients who had MI. Mortality data is obtained from the medical information system of the Omsk region. The end point was "death from all causes" as of 05.10.2024. The life expectancy and long-term survival of patients who underwent MI were evaluated, depending on the gender and age at which the patient underwent the first MI.

Results. The average life expectancy of patients was 68.3 years, while 88% of patients lived to the age of 60, 60% to the age of 70, and 32% to the age of 80. Women suffer their first MI at the age of 6.6 years older than men. For patients with MI under the age of 50, the median survival after MI was 20 years, while less than 25% lived to the age of 70, their 5-year survival was 93%, 10-year survival was 78%, 15-year survival was 63%, 20-year survival was 48%, 30-year survival was 31%. For patients with MI aged 50–59 years, the median survival after MI was 16.5 years, while 50% lived to the age of 70, 13% to the age of 80, their 5-year survival rate was 87%, 10-year – 70%, 15-year – 53%, 20-year – 33%, 30-year – 12%. For patients with MI aged 60 years and older, the median survival after MI was 9 years, while 82% lived to the age of 70, 50% to the age of 80, their 5-year survival was 66%, 10-year – 44%, 15-year – 29%, 20-year – 19%, 30-year – less than 10%.

Conclusion. The survival rate of patients after MI depends on the age at which the patient underwent the first MI in his life.

Keywords: myocardial infarction, survival, life expectancy, patients after myocardial infarction, vascular events.

For citation: Usacheva E.V., Zamahina O.V., Dmitrieva N.V., Kulikova O.M., Osipenko E.V. Life expectancy and long-term survival of patients after myocardial infarction. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 49–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00612

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является острым сосудистым событием, характеризующимся высоким уровнем инвалидизации и смертности, заболеваемость которым

в последние годы не снижается. По данным многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах РФ» (2012–2014 гг.), распространенность ИМ

среди лиц в возрасте от 35 до 64 лет составляет среди мужчин 5,2%, среди женщин – 1,5% [1]. При этом заболеваемость ИМ в Сибирском федеральном округе и Омской области одна из самых высоких в России [2].

Как правило, пациенты, перенесшие ИМ (ППИМ), имеют неблагоприятный трудовой прогноз, что является значимым бременем для государства, региона, семьи и общества в целом [3]. Несмотря на то, что опубликовано много исследований о выживании после ИМ, только в нескольких из них предоставлена информация о продолжительности жизни ППИМ при долгосрочном наблюдении [4–6] и отсутствуют исследования, посвященные влиянию возраста, в котором пациент перенес первый ИМ, на выживаемость. По мнению М.Ю. Валькова, изучавшего выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями, показатель «выживаемость» является более надежным индикатором эффективности организации вторичной профилактики, чем смертность [7]. Учитывая данный факт, а также отсутствие значимого снижения уровня заболеваемости ИМ, изучение продолжительности жизни и отдаленной выживаемости ППИМ представляется актуальной задачей.

Цель исследования – изучить продолжительности жизни и отдаленную выживаемость ППИМ в зависимости от пола и возраста, в котором возник первый в жизни ИМ.

Материал и методы

В ретроспективное аналитическое исследование включены данные о пациентах – жителях г. Омска и Омской области, последовательно поступавших на лечение в кардиологическое отделение многопрофильного стационара Омской области с диагнозом «острый коронарный синдром» в период с 2011 по 2012 г., у которых в стационаре был установлен диагноз острого или повторного ИМ. Всего в исследование были включены 907 ППИМ, как выписанных, так и умерших на госпитальном этапе. Данные о смертности на амбулаторном этапе получены из медицинской информационной системы Омской области. В качестве конечной точки была выбрана «смерть от всех причин» по состоянию на 05.10.2024. Из 907 включенных в исследование пациентов по состоянию на 05.10.2024 умерли 524 (57,8%). При использовании неидентифицированных данных информированного согласия пациентов не требовалось.

Анализ данных основывался на утверждении, что «выживаемость» – это вероятность сохранения организма для жизни по состоянию на конкретный времен-

ной период (один год, пять лет, десять лет), а «продолжительность жизни» – количество лет, прожитых человеком со дня рождения до дня наступления смерти.

Для достижения поставленной цели исследования пациенты были разделены на группы:

1. По полу: группа 1.1 – мужчины, группа 1.2 – женщины.

2. По возрасту, в котором пациент перенес первый в своей жизни ИМ: группа 2.1 – в возрасте до 50 лет (n=188, 20,7%), группа 2.2 – в возрасте 50–59 лет (n=420, 46,3%), группа 2.3 – в возрасте 60 лет и старше (n=299, 33,0%).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде медианы и процентиелей (25%; 75%). Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна–Уитни, для сравнения частот в зависимости от задач и вида переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, Chi-square тест и тест Краскела–Уоллиса. Для оценки дожития (оценки продолжительности жизни и выживаемости) использовали метод Каплана–Майера. Сравнение кривых дожития проводили с использованием тест Кокса–Мантела. Уровень статистической значимости был установлен при $p<0,05$.

Результаты

Из 907 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 676 (74,5%), женщин 231 (25,5%). Доля мужчин в группе пациентов, умерших на момент проведения анализа, составила 75,6% (396 человек), что не имело статистически значимых различий с группой здравствующих на момент исследования пациентов, где доля мужчин составила 73,1% (280 человек, $p=0,44$).

Продолжительность жизни ППИМ

Продолжительность жизни ППИМ в среднем по группе (n=907) составила 68,3 [62,9; 74,5] года (табл. 1).

Как видно из табл. 1, продолжительность жизни мужчин, перенесших ИМ, была статистически значимо меньше, чем женщин.

Продолжительность жизни ППИМ в зависимости от фактора времени представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, медиана продолжительности жизни ППИМ составила 73,7 [65,6; 82,5] года. Из всех ППИМ до возраста 60 лет дожили 88% пациентов, 70 лет – 60%, 80 лет – 32%.

Как видно из рис. 2, продолжительность жизни женщин, перенесших ИМ, статистически значимо выше,

Таблица 1. Продолжительность жизни ППИМ в зависимости от пола
Table 1. Survival of patients with RMI as a function of sex

Показатели, Me [25%; 75%]	Все пациенты*, n=907	
	68,3 [62,9; 74,5]	
	мужчины, n=676	женщины, n=231
Продолжительность жизни ППИМ, лет	67,1 [62,0; 72,5]	73,5* [67,1; 82,2]

*Уровень значимости различий между группами $p<0,00001$ по Манну–Уитни.

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для продолжительности жизни ППИМ от фактора времени.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves representing survival of patients with RMI as a function of time.

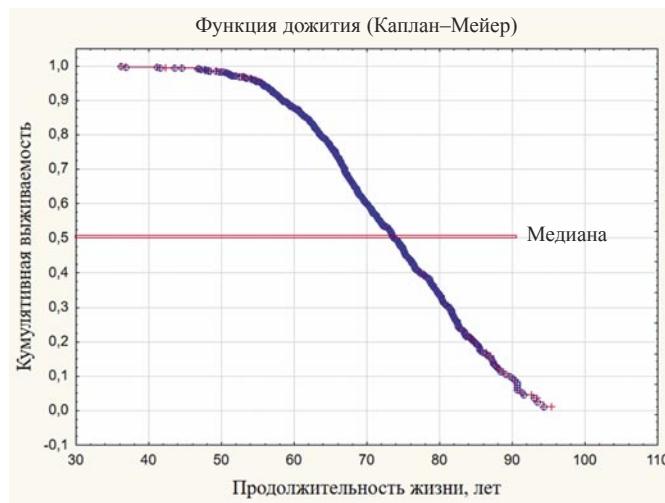
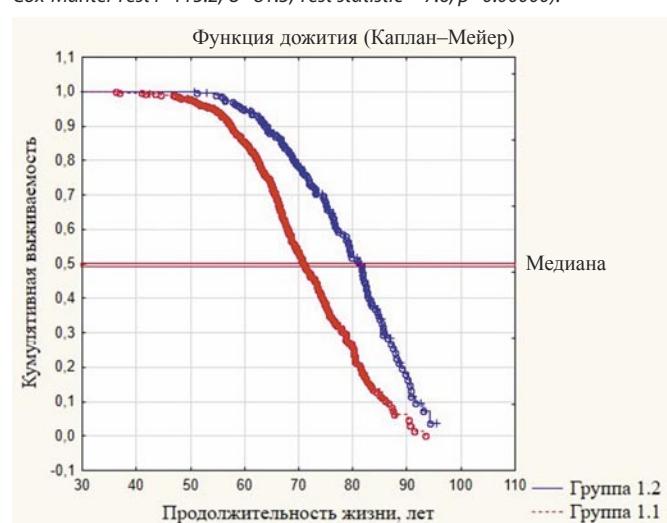
**Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для продолжительности жизни ППИМ в зависимости от фактора времени и пола (тест Кокса–Мантела I=115,2, U=81,3, Test statistic = 7,6, p=0,00000).**

Fig. 2. Kaplan–Meier curves representing survival of patients with RMI as a function of time and sex (group 1.1. – males, group 1.2. – females; Cox-Mantel Test I=115,2, U=81,3, Test statistic = 7,6, p=0,00000).

**Таблица 2. Возраст пациентов на момент первого в их жизни ИМ в зависимости от пола и исхода**
Table 2. Patients' age of having their first myocardial infarction as a function of sex and outcome

Показатели, Me [25%; 75%]	Все пациенты*, n=907				
	Группы по полу		Группы по исходу**		
	мужчины, n=676	женщины, n=231	здравствующие, n=383	умершие, n=524	
Возраст пациентов на момент первого ИМ, лет		56,4 [50,8; 62,6]			
	54,7 [49,9; 60,0]	61,3* [55,4; 71,6]	54,6 [49,4; 59,4]	57,6* [52,3; 65,8]	

*Уровень значимости различий между группами $p<0,00001$ по U-критерию Манна–Уитни; **группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин (уровень значимости различий между группами $p<0,05$, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса).

Таблица 3. Продолжительность жизни ППИМ в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ
Table 3. Survival of patients with RMI as a function of age of having the first MI

Показатели, Me [25%; 75%]	Все пациенты*, n=907			Уровень значимости различий	
	Группа 2.1** (n=188, 20,7%)	Группа 2.2** (n=420, 46,3%)	Группа 2.3** (n=299, 33,0%)		
Продолжительность жизни на момент проведения анализа		68,3 [62,9; 74,5]			
	59,7 [54,8; 64,3]	67,4 [63,6; 71,0]	76,6 [71,5; 83,0]	$p=0,000$	

*Уровень значимости различий между группами $p<0,00001$ по тесту Краскела–Уоллиса.

чем мужчин ($p=0,000001$). До 60-летнего возраста дожили 85% мужчин и 95% женщин, 70 лет – 53% мужчин и 78% женщин, 80 лет – 25% мужчин и 52% женщин.

Возраст на момент первого ИМ исследуемой группы ППИМ (n=907) составил 56,4 [50,8; 62,6] года. Сравнительный анализ по возрасту, в котором пациенты перенесли первый в своей жизни ИМ, в зависимости от пола и исхода представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, статистически значимые различия по возрасту, в котором пациенты перенесли первый в своей жизни ИМ, получены между женщинами и мужчинами, а также между ныне здравствующими и умершими на момент исследования пациентами. Так, женщины перенесли первый в своей жизни ИМ в возрасте на 6,6 года старше, чем мужчины.

При анализе возраста, в котором пациенты перенесли первый в своей жизни ИМ, в зависимости от исхода установлено, что умершие на момент исследования пациенты перенесли первый ИМ в возрасте на три года старше, чем ныне здравствующие пациенты (см. табл. 2), на основании чего можно предположить влияние возраста, в котором пациент перенес первый ИМ, на продолжительность жизни ППИМ.

Продолжительность жизни ППИМ в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ, представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, продолжительность жизни пациентов группы 2.1 на 7,7 и 16,9 года статистически значимо короче, чем пациентов из групп 2.2 и 2.3 соответственно, а продолжительность жизни пациентов из

Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для продолжительности жизни в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ (Chi-square=147,89, df=2, p=0,00000).

Fig. 3. Kaplan–Meier curves representing survival as a function of age of the first MI ($\chi^2 = 147.89$, $df = 2$, $p = 0.00000$).

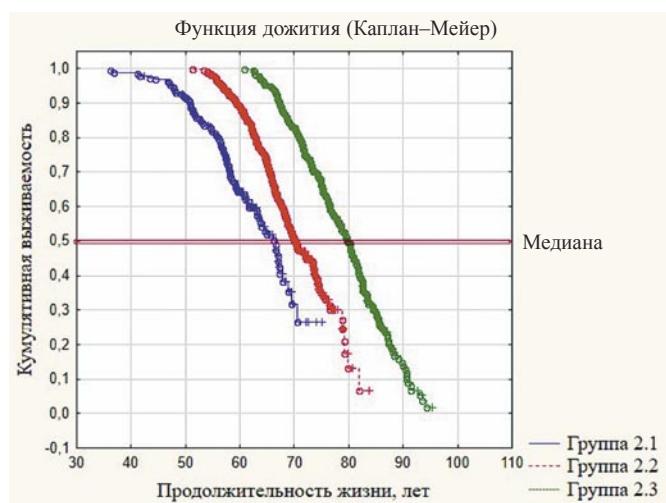
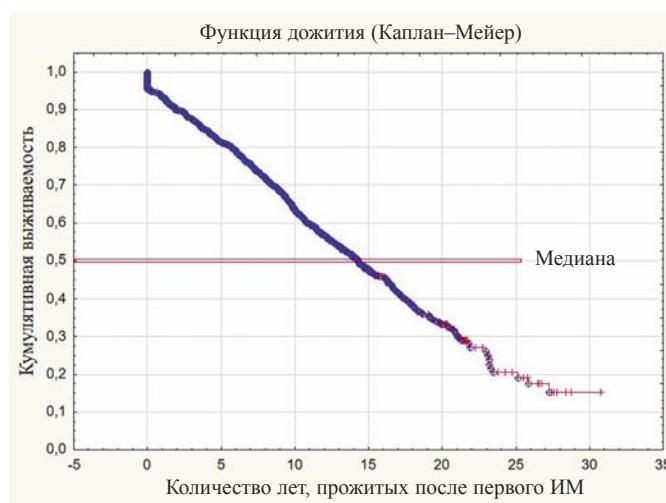


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для выживаемости ППИМ в зависимости от фактора времени.

Fig. 4. Kaplan–Meier curves representing survival of patients with RMI as a function of time.



группы 2.2 на 9,2 года статистически значимо меньше, чем пациентов из группы 2.3.

Результаты анализа продолжительности жизни ППИМ в зависимости от фактора времени и возраста, в котором возник первый ИМ, представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, медиана для группы 2.1 составила 59,7 года, 2.2 – 67,4 года, 2.3 – 76,6 года. До 70-летнего возраста дожили менее 25% пациентов группы 2.1, 50% – 2.2 и 82% – 2.3; до 80-летнего возраста дожили 13% пациентов группы 2.2 и 50% – 2.3, при этом ни один из пациентов, переживших ИМ в возрасте до 50 лет, не дожил до 80 лет. Поскольку было установлено, что чем позже пациент переносит первый в жизни ИМ, тем дольше его продолжительность жизни, было высказано

Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для выживаемости ППИМ в зависимости от пола (тест Кокса–Мантела I=93,9, U=−4,47, Test statistic=−0,46, p=0,645).

Fig. 5. Kaplan–Meier curves representing survival of patients with RMI as a function of sex (group 1.1 – males, group 1.2 – females; Cox–Mantel Test $I=93.9$, $U=-4.47$, $\text{Test statistic}=-0.46$, $p=0.645$).

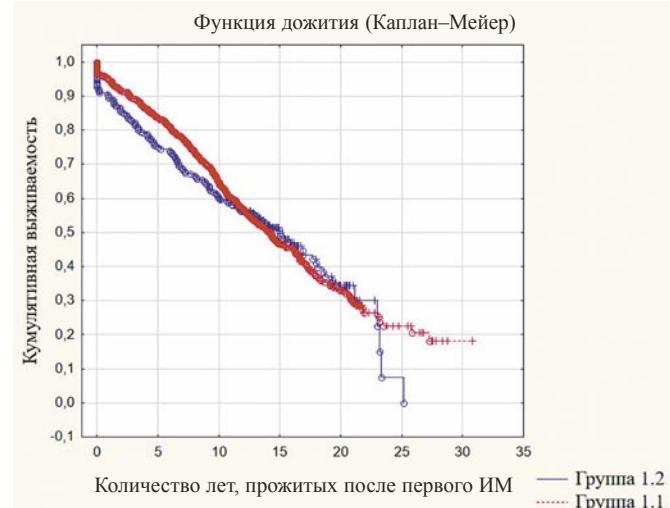


Таблица 4. Количество прожитых после ИМ лет в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ
Table 4. Years lived post MI as a function of age of having the first MI

Показатели, Me [25%; 75%]	Все пациенты, n=907		
	Группа 2.1 (n=188, 20,7%)	Группа 2.2 (n=420, 46,3%)	Группа 2.3 (n=299, 33,0%)
Количество лет, прожитых после первого ИМ	11,9 [7,1; 15,5]		
	13,8 [10,3; 19,8]	12,3 [8,9; 15,9]	9,2 [2,7; 13,3]

предположение о влиянии возраста, в котором пациент переносит первый ИМ, на отдаленную выживаемость.

Выживаемость пациентов после ИМ

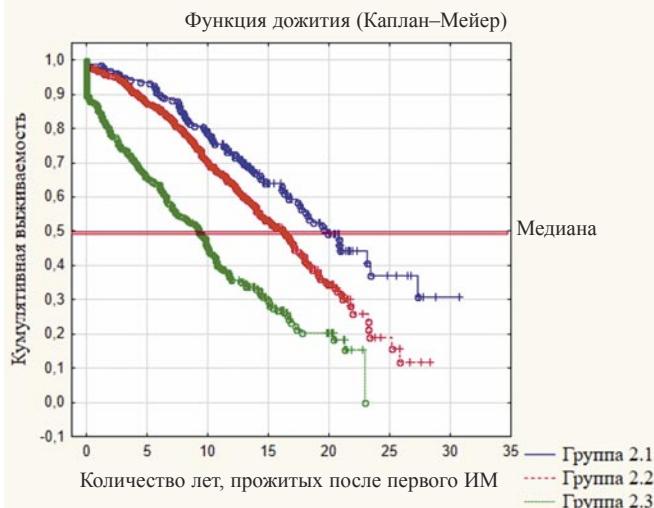
Выживаемость пациентов после первого ИМ представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 4, медиана прожитых после первого ИМ лет составила 14,3 [7,1; 23,1] года, 5-летняя выживаемость после первого ИМ составила 81%, 10-летняя – 63%, 15-летняя – 47%, 20-летняя – 33%, 30-летняя – 15% пациентов при отсутствии статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами ($p=0,7$); рис. 5. Количество прожитых после ИМ лет в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ, представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, количество лет, прожитых после ИМ, зависит от возраста, в котором возник первый ИМ: чем в более молодом возрасте пациент перенес ИМ, тем большее количество лет он проживет после ИМ.

Количество прожитых после ИМ лет в зависимости от возраста, в котором пациент перенес первый ИМ, и фактора времени представлено на рис. 6.

Рис. 6. Кривые Каплана–Майера для выживаемости пациентов после первого ИМ в зависимости от возраста, в котором пациент перенес первый ИМ ($\text{Chi-square}=99,01, df=2, p=0,000000$).
Fig. 6. Kaplan–Meier curves representing survival of patients post first MI as a function of age of having the first MI ($\text{Chi-square} = 99.01, df = 2, p = 0.000000$).



Как видно из рис. 6, медиана для группы 2.1 – 20 лет, для группы 2.2 – 16,5 года, для группы 2.3 – 9 лет; 5-летняя выживаемость после первого ИМ – 93%, 87%, 66%; 10-летняя – 78%, 70%, 44%; 15-летняя – 63%, 53%, 29%; 20-летняя – 48%, 33%, 19%; 30-летняя – 31%, 12% и менее 10% для групп 2.1, 2.2 и 2.3 соответственно.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, а также уменьшение общей летальности и смертности от ишемической болезни сердца, летальность и смертность от ИМ за последние годы остается высокой [1]. Выживаемость после ИМ зависит от множества факторов, но наиболее значимыми из них являются пол, возраст, скорость оказания медицинской помощи, размер инфарктной зоны повреждения, наличие сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании проведена оценка влияния на продолжительность жизни ППИМ двух факторов – пола и возраста, в котором возник первый ИМ.

В исследуемой когорте ППИМ преобладали мужчины (74,5%), что соответствует литературным данным [8, 9]. При анализе выживаемости ППИМ установлено, что несмотря на то, что в целом женщины, пережившие ИМ, живут дольше мужчин, количество прожитых после ИМ лет между мужчинами и женщинами не отличается, что обусловлено тем, что женщины переносят первый ИМ в более старшем возрасте по сравнению с мужчинами. В работе J. Shih и соавт. (2019 г.) показано, что выживаемость женщин после ИМ ниже, чем у мужчин, что обусловлено более частым развитием у женщин сердечной недостаточности [10]. Однако в исследовании О.С. Афониной (2024 г.) было показано, что при корректировке по возрасту риск смерти после ИМ у женщин ниже, чем у мужчин [8], что согласуется с результатами нашего исследования.

Нами установлено, что продолжительность жизни ППИМ в целом составляет 68,3 [62,9; 74,5] года, при этом до возраста 60 лет доживают 88%, 70 лет – 60%, 80 лет – 32% пациентов. Возраст пациентов на момент первого ИМ составил 56,4 [50,8; 62,6] года, 5-летняя – 81%, 10-летняя – 63%, 15-летняя – 47%, 20-летняя – 33%, 30-летняя – 15% при отсутствии статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами.

Поскольку нами были установлены статистически значимые различия по возрасту умерших и ныне здоровствующих ППИМ, мы оценили продолжительность жизни и отдаленную выживаемость ППИМ в зависимости от возраста, в котором возник первый ИМ. При выборе возрастных категорий для проведения сравнительного анализа мы установили, что рекомендаций по использованию стандартизованных возрастных категорий для ППИМ нет. Большинство исследователей произвольно выделяют возрастные категории и формируют группы на основании их максимальных различий [11–15], что было сделано и нами. Нами установлено, что продолжительность жизни пациентов, переживших ИМ в возрасте до 50 лет, на 7,7 и 16,9 года меньше, чем пациентов, переживших ИМ в возрасте 50–59 лет и в возрасте 60 лет и старше соответственно; продолжительность жизни пациентов, переживших ИМ в возрасте 50–59 лет, на 9,2 года меньше, чем пациентов, переживших ИМ в возрасте 60 лет и старше.

При анализе выживаемости после ИМ установлены статистически значимые различия для трех возрастных категорий:

1. Для пациентов, переживших ИМ в возрасте до 50 лет, медиана выживаемости составила 20 лет. До 70-летнего возраста дожили менее 25%, 5-летняя выживаемость – 93%, 10-летняя – 78%, 15-летняя – 63%, 20-летняя – 48%, 30-летняя – 31%.

2. Для пациентов, переживших ИМ в возрасте 50–59 лет, медиана выживаемости составила 16,5 года, до 70-летнего возраста дожили 50%, 80-летнего – 13%, 5-летняя выживаемость – 87%, 10-летняя – 70%, 15-летняя – 53%, 20-летняя – 33%, 30-летняя – 12%.

3. Для пациентов, переживших ИМ в возрасте 60 лет и старше, медиана выживаемости составила 9 лет. До 70-летнего возраста дожили 82%, 80-летнего – 50%, 5-летняя выживаемость – 66%, 10-летняя – 44%, 15-летняя – 29%, 20-летняя – 19%, 30-летняя – менее 10%.

Таким образом, количество лет, прожитых после ИМ (отдаленная выживаемость), зависит от возраста, в котором возник первый ИМ: чем в более молодом возрасте пациент перенес ИМ, тем большее количество лет он проживет после ИМ, что обусловлено более высокими компенсаторными возможностями организма и благоприятным коморбидным фоном [16].

Выводы

1. Отдаленная выживаемость женщин после ИМ не отличается от мужчин, однако для женщин характерно возникновение первого в их жизни ИМ в возрасте на 6,6 года старше, чем у мужчин.

2. Продолжительность жизни ППИМ в среднем составляет 68,3 года, при этом до возраста 60 лет доживают 88%, 70 лет – 60%, 80 лет – 32% пациентов; 5-летняя выживаемость ППИМ составляет 81%, 10-летняя – 63%, 15-летняя – 47%, 20-летняя – 33%, 30-летняя – 15% при отсутствии статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами.

3. Отдаленная выживаемость ППИМ зависит от возраста, в котором возник первый ИМ: до 70-летнего возраста доживают менее 25% пациентов, переживших ИМ в возрасте до 50 лет, при 5-летней выживаемости 93%; до 80-летнего возраста доживают 13% пациентов, переживших ИМ в возрасте 50–59 лет, и 50% пациентов, переживших ИМ в возрасте 60 лет и старше, при 5-летней выживаемости 87% и 66% соответственно.

Ограничения исследования. Одним из преимуществ проведенного исследования является его продолжительность, которая позволяет оценить влияние возраста, в котором пациент перенес первый ИМ, на выживаемость, что делает исследование уникальным. Вместе с тем следует указать, что в данном исследовании не изучались сердечно-сосудистая смертность и факторы риска неблагоприятного исхода, что предполагает дальнейшее изучение данной проблемы и создает задел для будущих исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация о спонсорстве. Спонсор отсутствует.

Sponsorship information. There is no sponsor.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Усачева Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533

Замахина Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324; SPIN-код: 1506-3007

Дмитриева Наталья Владимировна – зав. поликлиникой №1, врач-терапевт БУЗ ОО «ГКБ №1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: vanya.dmitriev-2006@mail.ru; ORCID: 0009-0000-8883-7208

Куликова Оксана Михайловна – канд. техн. наук, доц., вед. науч. сотр. ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены». E-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9082-9848

Осипенко Елена Витальевна – ординатор 1-го года обучения по специальности «кардиология» ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lena.osipenko.96@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8931-7773

Поступила в редакцию: 07.02.2025

Поступила после рецензирования: 12.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Usacheva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533

Olga V. Zamakhina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324; SPIN code: 1506-3007

Natalia V. Dmitrieva – head of polyclinic No. 1, general practitioner, Kabanov City Clinical Hospital No. 1. E-mail: vanya.dmitriev-2006@mail.ru; ORCID: 0009-0000-8883-7208

Oksana M. Kulikova – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Novosibirsk Research Institute of Hygiene. E-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9082-9848

Elena V. Osipenko – resident, Omsk State Medical University. E-mail: lena.osipenko.96@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8931-7773

Received: 07.02.2025

Revised: 12.02.2025

Accepted: 13.02.2025

ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



Базовая информация о препарате Ранекса® от 25.03.2024.

Международное непатентованное наименование: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВЧН-протеаз, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, сotalол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). 2. Alexopoulos D, Kochiadakis G, Althonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. 3. Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiol 2015 6 (12): 1-6. doi:0.4172/2155-9880.1000421.

← Для просмотра ОХЛП и листка-вкладыша для пациентов отсканируйте QR-код

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

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





Материалы конференций

Кашель: кто виноват и что делать?

Аннотация

Онлайн-конференция «Клинический разбор», посвященная различным аспектам диагностики и лечения кашля, состоялась 26 марта 2025 г. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, заслуженный врач РФ Александр Игоревич Синопальников представил доклад, посвященный подходам к ведению больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, в клинической картине которых кашель представляется моно- или олигосимптомом. Доклад кандидата медицинских наук, доцента кафедры пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Наталья Анатольевна Царевой был посвящен проблеме персистирующего кашля после перенесенного COVID-19, а также осложнений после данного заболевания. Особое внимание было уделено проблеме постковидного фиброза легких, важности комплексного подхода к диагностике, включающего тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование и использование современных инструментальных и лабораторных методов. В рамках обсуждения также были затронуты вопросы вакцинации против COVID-19, необходимости определения титра антител перед проведением вакцинации и учета индивидуальных особенностей пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, хронический кашель, постковидный синдром, респираторные осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, воспаление дыхательных путей, цитокиновый штурм, диагностика, терапия, бронходилататоры, ингаляционные кортикоステроиды, фитотерапия.

Для цитирования: Кашель: кто виноват и что делать? *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 56–60.

DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00613

Conference Proceedings

Cough: who to blame and what to do?

Abstract

Online conference "Grand round" devoted to various aspects of cough diagnosis and treatment was held on March 26, 2025. Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, presented a report devoted to the approaches to management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma, among clinical manifestations of which cough represents a mono- or oligo-symptom. The report of Natalia A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology of the Sechenov First Moscow State Medical University, was devoted to the issue of persistent cough post COVID-19, as well as to the relevant studies focused on the issue of complications following this disorder. Special attention was paid to the issue of post-COVID pulmonary fibrosis, as well as to the importance of comprehensive approach to the diagnosis involving thorough history taking, physical examination, and the use of advanced instrumental and laboratory methods. The discussion also touched upon the issues of vaccination against COVID-19, the need to determine the antibody titer before vaccination and consider the patients' individual characteristics.

Keywords: COVID-19, chronic cough, post-COVID syndrome, respiratory complications, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, respiratory tract inflammation, cytokine storm, diagnosis, therapy, bronchodilators, inhaled corticosteroids, phytotherapy.

For citation: Cough: who to blame and what to do? *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 56–60 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00613

Кашель и хронические обструктивные заболевания легких

Кашель у больных с ХОБЛ: возможные механизмы развития

Кашель является характерным симптомом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что обусловлено рядом патофизиологических механизмов. Во-первых, патофизиологической основой ХОБЛ является хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, сопровождающееся активацией провоспалительных клеток и высвобождением биологически активных веществ, таких как простагландини и тахикинини [1]. Указанные медиаторы воздействуют на чувствительные нервные окончания блуждающего нерва, локализующиеся в слизистой бронхов, и инициируют афферентную иннервацию дуги кашлевого рефлекса.

Еще одним механизмом, объясняющим наличие кашля у пациентов с ХОБЛ, является гиперчувствительность кашлевого рефлекса. Исследования, включающие

провокационные тесты с капсаицином (алкалоид, обладающий выраженным прокашлевым эффектом), свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) порог кашлевого рефлекса снижен, что выражается в интенсивном кашлевом ответе даже при минимальных концентрациях раздражающего агента. При этом выраженность бронхиальной обструкции, оцениваемая по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду, не всегда коррелирует с интенсивностью кашлевых пароксизмов, что свидетельствует о многофакторной природе данного феномена [2].

Бронхиальная гиперсекреция и нарушения мукоцилиарного клиренса и также являются важными факторами, способствующими возникновению кашля у больных с ХОБЛ, поскольку накопление вязкого бронхиального секрета в просвете бронхов вызывает механическое раздражение чувствительных кашлевых рецепторов.

В ряду возможных причин появления кашля у данной категории больных следует указать и курение. Так,

в ретроспективном исследовании была установлена взаимосвязь между статусом курения и частотой развития хронического кашля [3]. В частности, через 5 лет кашель развился у 25–26% актуальных курильщиков, тогда как среди пациентов, отказавшихся от курения, этот показатель составил менее 5%. В группе пациентов с хроническим кашлем, наблюдавшихся с начала исследования, сохранение симптоматики также коррелировало со статусом курения: 75% активных курильщиков продолжали предъявлять жалобы на кашель, тогда как среди отказавшихся от никотина через год наблюдения этот симптом сохранялся менее чем у 20% пациентов. Авторами был сделан закономерный вывод о том, что курение следует рассматривать не только как ведущую причину развития ХОБЛ, но и важнейший патогенетический фактор, способствующий усугублению ее клинических проявлений, в частности хронического кашля.

Лечение табачной зависимости

В клинической практике оценка статуса курения является неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ, а лечение табачной зависимости – обязательным условием потенциально эффективной терапевтической стратегии. К сожалению, надежды на самостоятельный отказ больного от курения малообоснованы: 95% пациентов из числа решивших бросить курить возвращаются к привычной интоксикации в течение следующих 12 мес. В связи с этим ключевым направлением в терапии табачной зависимости остается никотинзаместительная терапия (НЗТ), включающая два принципиально различных подхода.

Первый подход направлен на поддержание стабильной концентрации никотина в крови с использованием трансдермальных пластырей. Дополнительную поддержку могут обеспечивать быстродействующие формы НЗТ, например никотиновый спрей, жевательные резинки или таблетки для рассасывания. Их механизм действия можно сопоставить с применением быстродействующих бронхолитиков при одышке у пациентов с ХОБЛ или с приемом нитроглицерина при стенокардии. В настоящее время предпочтение отдается комбинированной НЗТ, включающей базовое поддержание концентрации никотина и ситуационное применение быстродействующих форм для купирования абстинентных симптомов и являющейся наиболее эффективной стратегией отказа от курения. Выбор конкретной тактики НЗТ должен учитывать степень никотиновой зависимости, индивидуальные особенности пациента и его образ жизни.

Одним из ключевых вопросов, возникающих при использовании НЗТ, является ее эффективность в достижении полного отказа от курения. Согласно данным Kokranовского систематического обзора, НЗТ увеличивает вероятность стойкого отказа от курения в течение 12 мес и более на 50–60%. Однако, несмотря на этот прирост, общая доля пациентов, успешно прекращающих курение без рецидива, остается сравни-

тельно низкой. Это подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования терапевтических стратегий и комбинированных подходов в лечении табачной зависимости [4].

Кашель, ХОБЛ и бронхоэктазы

ХОБЛ представляет собой мультиморбидное состояние, сопровождающееся рядом сопутствующих заболеваний – не только бронхологических, но и сердечно-сосудистых, метаболических и др. Одним из весьма распространенных сочетаний, обусловливающих формирование хронического кашля, является конstellация ХОБЛ и бронхоэктазы. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки позволяет с высокой точностью выявлять стойкие нарушения анатомии дыхательных путей. По данным различных исследований, частота обнаружения у больных с ХОБЛ бронхоэктазов варьирует в пределах 30–70%, что подтверждает значимость последних как дополнительного механизма поддержания хронического эндбронхиального воспаления и персистирующего кашля.

Кашель как фактор прогноза у больных с ХОБЛ

Помимо очевидного влияния на качество жизни пациентов, хронический кашель при ХОБЛ оказывается и значимым прогностическим фактором. Согласно эпидемиологическим исследованиям, кашель и продукция мокроты ассоциируются с повышенным риском тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, в большей степени, чем одышка и степень ее выраженности. Эти данные согласуются с общепринятой характеристикой бронхитического фенотипа ХОБЛ, для которого свойственна большая склонность к повторным обострениям по сравнению с эмфизематозным фенотипом заболевания. Таким образом, хронический кашель следует рассматривать не только как распространенный симптом ХОБЛ, но и значимый фактор риска осложненного течения заболевания.

Кашель и БА

Традиционно БА ассоциируется преимущественно с эпизодами экспираторного диспnoэ и приступами удушья. Однако с конца 1990-х годов сформировалось устойчивое представление о более широком спектре клинических проявлений заболевания, в том числе включающего хронический кашель в качестве возможного ведущего симптома.

В 1972 г. был описан особый вариант течения БА (так называемая вариантная астма), при котором доминирующим симптомом заболевания оказывалась не одышка/удушье, а повторные пароксизмы малопродуктивного кашля, не отвечающие на ингаляции бронхолитиков [5]. Впоследствии удалось установить, что у пациентов с подобной «вариантной астмой» могут отсутствовать свистящие хрипы в легких и спирометрические признаки бронхиальной обструкции, а кашель остается упорно сохраняющимся симптомом [6].

В настоящее время кашлевая (вариантная) БА рассматривается в качестве одной из наиболее распространенных причин хронического кашля. По данным эпидемиологических исследований, ее удельный вес среди всех причин хронического кашля достигает 40%, причем в отдельных странах (Япония, Китай) он является максимальным. Но и в других странах (США, страны Европы) она оказывается второй по частоте причиной хронического кашля после хронического бронхита/ХОБЛ [6–10].

Несмотря на высокую распространенность кашлевого варианта БА, его диагностика остается сложной задачей. До 70% случаев данного клинического фенотипа остаются нераспознанными, что связано с недостаточной осведомленностью врачей и отсутствием диагностической настороженности в отношении этого состояния [11, 12].

Кашлевая БА представляет собой отдельный фенотип заболевания, который характеризуется хроническим непродуктивным кашлем при отсутствии типичных симптомов БА, таких как одышка, свистящие хрипы и приступы удушья. По данным различных исследований, трансформация кашлевого варианта в классическую БА происходит в 30–40% случаев. Однако современная диагностика и назначение патогенетически основанной терапии (ингаляционные глюкокортикоиды) могут существенно снизить риск подобного клинического перехода.

Кашель при кашлевой БА имеет следующие особенности:

- сухой или малопродуктивный (мокрота выделяется редко или отсутствует);
- интенсивный и частый (может нарушать дневную активность и ночной сон);
- провоцируется неспецифическими триггерами (вдыхание холодного воздуха, резкие запахи, гипервентиляция, интеркуррентные респираторные инфекции).

Патофизиологической основой кашлевой БА является персистирующее воспаление дыхательных путей, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью. В отличие от классической БА, бронхиальная обструкция у пациентов с кашлевым вариантом течения заболевания бывает выражена в минимальной степени или отсутствует вовсе, что объясняет отрицательные результаты спирометрии и бронхолитического теста.

Поскольку выявление кашлевой БА нередко затруднено из-за отсутствия объективных признаков бронхиальной обструкции, то ключевым диагностическим критерием становится положительный бронхопровокационный тест с метахолином, с помощью которого устанавливается бронхиальная гиперреактивность [6].

Дифференциальный диагноз кашлевой БА проводится с другими распространенными причинами хронического кашля, а именно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом кашлевой гиперчувствительности, постинфекционным кашлем, хроническим риносинуситом с постназальным затеком. Для дифференциации кашлевой БА от классического

течения заболевания используются следующие критерии:

а) кашель – основной или единственный симптом при кашлевой БА, тогда как при классическом течении кашель не является моносимптомом, но присутствует наряду с одышкой и свистящими хрипами;

б) бронхиальная гиперреактивность имеет место в обоих случаях, но бронхиальная обструкция и положительный бронхолитический тест более характерны для классической БА;

в) высокая чувствительность к ингаляционным глюкокортикоидам при обоих вариантах;

г) плохой ответ на β_2 -агонисты при кашлевой БА, в отличие от выраженного эффекта при классическом варианте заболевания.

Согласно международным рекомендациям GINA [13], кашлевая астма выделяется как отдельный фенотип заболевания, а подходы к его лечению аналогичны таковым при классическом варианте течения БА:

- ингаляционные глюкокортикоиды как основной метод контроля заболевания;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов в качестве дополнительной противовоспалительной терапии.

COVID-19 миновал, а кашель остался?

Особенного внимания также заслуживает пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, оказывающей значительное и многоаспектное влияние на многие системы в организме, особенно дыхательную и сердечно-сосудистую. Вирус SARS-CoV-2, проникая в дыхательные пути, индуцирует разрушение альвеолярных структур, что обусловлено нарушением целостности васкулярного барьера и последующим развитием тромбообразования, гиперкоагуляции и цитокинового шторма. Биологически активные цитокины играют ключевую роль в формировании воспалительного процесса и повреждении тканей, ассоциированных с вирусной инфекцией [14].

Терапия тяжелых форм во время пандемии COVID-19 включала применение антикоагулянтов, глюкокортикоидов, моноклональных антител и иммуномодулирующих препаратов, используемых в ревматологической практике, направленных на купирование цитокинового шторма. Также эффективными терапевтическими стратегиями являлись использование реконвалесцентной плазмы, противовирусных препаратов, сурфактанта и вазодилататоров, таких как илопрост.

На ранних стадиях заболевания доминируют неспецифические симптомы, включая головную боль, ринорею, заложенность носа и кашель, который является одним из наиболее характерных клинических проявлений COVID-19. В постковидный период кашель приобретает сложную диагностическую значимость, поскольку его патогенез может включать последствия вирусного поражения или влияние экзогенных триггеров (низкие температуры, загрязненный воздух, раздражающие вещества).

Постковидный синдром характеризуется наличием пролонгированных симптомов, среди которых наибо-

лее часто встречаются усталость, одышка, мышечная слабость и миалгия. Кашель и бессонница являются значимыми компонентами данного состояния и тесно связаны с психоэмоциональным статусом пациента. Эти симптомы зачастую сопровождаются нарушением сна, что существенно снижает качество жизни [15, 16].

Диагностика постковидного синдрома требует дифференциального подхода, позволяющего исключить наличие новых инфекционных заболеваний, поскольку клинические проявления могут сохраняться или манифестируют спустя несколько недель или месяцев после выздоровления. Согласно различным классификациям, длительность постковидного синдрома варьируется от 2 до 6 мес.

Патофизиологические аспекты и осложнения

Патофизиологические аспекты хронического кашля в постковидный период связаны с гиперчувствительностью кашлевых рецепторов, активируемых провоспалительными цитокинами (интерлейкинами, простагландинами, кининами). Центральную роль в регуляции кашлевого рефлекса играет блуждающий нерв, иннервирующий верхние дыхательные пути. Исследования демонстрируют, что транзиторные рецепторные потенциалы, представленные ионными каналами, участвуют в восприятии внешних раздражителей, таких как температура, свет и механическое давление [17].

Обзор, проведенный китайскими исследователями, показал, что механизмы развития хронического кашля после COVID-19 могут варьировать, причем у некоторых пациентов он развивается даже при отсутствии остого кашля в период инфекции. Это подтверждает наличие долгосрочного поствирусного эффекта, сохраняющегося от 2 до 6 мес.

Осложнения хронического кашля у пациентов с постковидным синдромом включают головные боли, гипертензию, гастроэзофагеальный рефлюкс и другие заболевания, что в совокупности значительно снижает качество жизни. Психологические аспекты, такие как социальная изоляция и трудности в профессиональной деятельности, также играют важную роль [18].

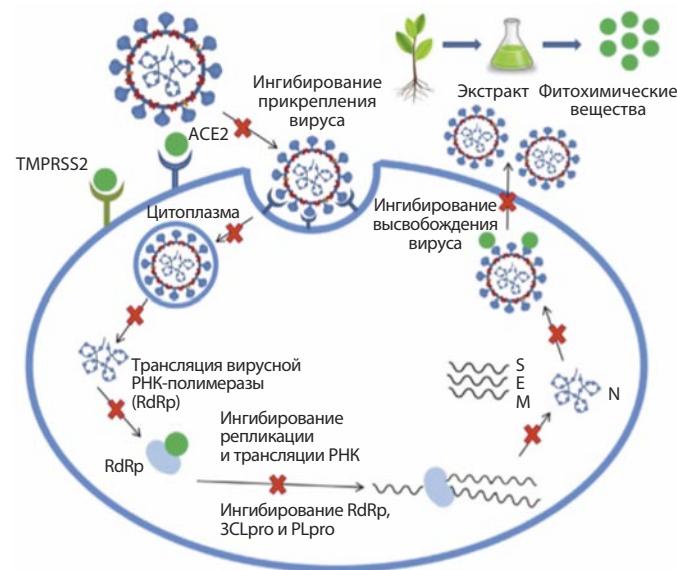
Демографические исследования указывают на повышенную предрасположенность к хроническому кашлю у женщин в возрасте 40–60 лет, особенно в период перименопаузы и климакса, что может быть связано с гормонально обусловленной гиперчувствительностью кашлевых рецепторов.

Показания к госпитализации включают кашель, устойчивый к терапии, отсутствие точного диагноза, а также подозрение на серьезные заболевания, такие как бронхэкстазы, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, хроническая сердечная недостаточность или онкопатологии. Диагностика требует поэтапного подхода, включающего визуализационные методы и пробную терапию.

В современной клинической практике важным аспектом является разграничение различных типов кашля,

Схематическое изображение ключевых областей, в которых фитопрепараты играют ингибирующую роль в патогенезе COVID-19 [18].

Schematic representation of key areas herbal supplements play inhibitory roles in the COVID-19 pathogenesis [18].



Примечание: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; 3CLpro – 3-химотрипсиноподобная цистеиновая протеаза; TMPRSS2 – трансмембранный сериновая протеаза 2-го типа; PLpro – папаин-подобная протеаза; RdRp – РНК-зависимая РНК-полимераза.

включая идиопатический кашель и синдром кашлевой гиперчувствительности. Эти состояния могут сопровождать или маскировать другие бронхолегочные патологии, что делает их диагностически значимыми. Алгоритмы ведения пациентов с хроническим кашлем требуют тщательного анализа симптоматики и исключения серьезных заболеваний.

Перспективные направления терапии

Одним из перспективных направлений терапии хронического постковидного кашля является фитотерапия. Результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют эффективность растительных препаратов в лечении данной патологии. В частности, многокомпонентные фитопрепараты оказывают противовоспалительное, муколитическое и бронхоспазмолитическое действие (см. рисунок) [18]. Например, исследование 2022 г., проведенное в Албании, продемонстрировало значительное снижение интенсивности кашля при применении растительных экстрактов.

Сироп Доктор Мом является примером многокомпонентного фитопрепарата, содержащего десять биологически активных соединений. Он способствует снижению воспалительного процесса, нормализации реологических свойств бронхиального секрета, оказывает муколитический эффект и уменьшает бронхоспазм. Исследования подтверждают его иммуномодулирующее действие и значительное снижение интенсивности кашля по сравнению с традиционными препаратами [19].

Таким образом, фитотерапия представляет собой перспективное направление в лечении хронического постковидного кашля. Однако дальнейшие клинические исследования необходимы для оптимизации схем терапии, уточнения показаний и противопоказаний, а также оценки безопасности многокомпонентных фито-препаратов.

Литература / References

1. Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD. *Int J COPD* 2006;1(3):305-14.
2. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(8):643-9.
3. Kanner RE, Connell JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106(4):410-6.
4. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD000146.
5. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972;30(8):457-9.
6. Cox JK, Lockey R, Cardet JC. Cough-Variant Asthma: A Review of Clinical Characteristics, Diagnosis, and Pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13(3):490-8.
7. Lai K, Chen R, Lin J et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest* 2013;143(3):613-20.
8. Shirahata K, Fujimoto K, Arioka H et al. Prevalence and clinical features of cough variant asthma in a general internal medicine outpatient clinic in Japan. *Respirology* 2005;10(3):354-8.
9. Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M et al. Causes of Chronic Cough in Non-smoking Patients. *Adv Exp Med Biol* 2015;(873):25-33.
10. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(8):1012-20.
11. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis. *J Asthma* 2006;43(2):131-5.
12. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58(1):14-8.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA Main Report. 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>
14. Maison D et al. COVID-19 clinical presentation, management, and epidemiology: a concise compendium. *Front Public Health* 2025;(13):1498445.
15. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) – an update on the status. *Infect Genet Evol* 2020;83:104327.
16. Finney LJ, Doughty R, Lovage S et al. Lung Function Deficits and Symptom Burden in Survivors of COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(10):1740-3. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
17. Morice AH et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55(1):1901136.
18. Onyeaghalia AA et al. Herbal supplements as treatment options for COVID-19: A call for clinical development of herbal supplements for emerging and re-emerging viral threats in Sub-Saharan Africa. *Sci Afr* 2023;(20):e01627. DOI: 10.1016/j.sciaf.2023.e01627
19. Сидоров А.В., Лилеева Е.Г. Рациональность применения многокомпонентных фитопрепаратов для лечения кашля у детей на примере сиропа с десятью растительными экстрактами. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(8):125-38.
Sidorov A.V., Lileeva E.G. Multi-component herbal medicines rationality for cough treatment in children using the example of a syrup with ten medicinal plant extracts. *Clinical review for general practice*. 2024;5(8):125-38 (in Russian).

Поступила в редакцию: 14.04.2025

Поступила после рецензирования: 10.05.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

Заключение

Хронический кашель остается важной медицинской проблемой, требующей комплексного подхода в диагностике и лечении. Современные методы, включая функциональное и инструментальные методы исследования, помогают повысить качество жизни пациентов, в том числе в сложных клинических случаях.



Универсальное лечение непродуктивного и

малопродуктивного¹ кашля²



- АДАТОДА
- АЛОЭ
- ДЕВЯСИЛ
- БАЗИЛИК
- КУРКУМА
- ИМБИРЬ
- ПЕРЕЦ КУБЕБА
- ПАСЛЁН
- ТЕРМИНАЛИЯ
- СОЛОДКА



1. Кашель с трудноотделяемой мокротой.

2. Согласно инструкции по применению.

3. Желенина Л.А., Незабудкина А.С. Рациональный подход к лечению кашля у детей. Фарматека. 2019; 26 (11).

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.11.60-68>.

Материал является собственностью организации

ООО «ДжейТНЛ» (группа компаний Johnson & Johnson), которой принадлежат

исключительные права на него. Реклама. Дата выпуска материала: август 2024. RU-DRM-2024-62621

Правовая информация: ООО «ДжейТНЛ»,
121614, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ
Крылатское, ул. Крылатская, д. 17, к. 3

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ И РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Клинический случай

Клиническое наблюдение пациента с анти-GAD-положительным синдромом ригидного человека

А.Ю. Рябченко[✉], А.Н. Яковлева, А.А. Труханова, А.С. Алданьязов

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

[✉]nevrolog2007@inbox.ru**Аннотация**

Синдром ригидного человека (СРЧ) – крайне редкое заболевание, которое представляет собой аутоиммунный процесс с образованием антител, преимущественно повреждающих ГАМКергические нейроны, характеризующийся развитием симптомов прогрессирующей ригидности и болезненных мышечных спазмов.

Цель. Оценить и описать особенности клинического течения СРЧ.

Материалы и методы. Работа основана на данных обследования пациента (мужчины 20 лет), наблюдавшегося с июня 2023 г. по сентябрь 2024 г., изучении и анализе научной литературы, посвященной проблеме СРЧ.

Выводы. В результате изучения данного клинического случая мы пришли к выводу о трудностях диагностики СРЧ, связанных с низкой осведомленностью о данном заболевании, полиморфизмом клинических проявлений, высокой частотой коморбидных психических нарушений.

Ключевые слова: синдром ригидного человека, анти-GAD-антитела, диагностика, клинический случай.

Для цитирования: Рябченко А.Ю., Яковлева А.Н., Труханова А.А., Алданьязов А.С. Клиническое наблюдение пациента с анти-GAD-положительным синдромом ригидного человека. Клинический разбор случаев аллергии и атопии на слизистой оболочке полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (5): 62–64. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00614

Clinical Case

Case report of a patient with anti-GAD positive stiff person syndrome

Aleksandr Yu. Ryabchenko[✉], Anastasia N. Yakovleva, Anastasia A. Trukhanova, Amanzhan S. Aldanyazov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia
[✉]nevrolog2007@inbox.ru

Abstract

Stiff-person syndrome is an extremely rare disease, which is an autoimmune process with the formation of antibodies that mainly damage GABAergic neurons and is characterized by the development of symptoms of progressive rigidity and painful muscle spasms.

Aim. To evaluate and describe the features of the clinical course of stiff-person syndrome.

Materials and methods. The work is based on the examination data of a patient (male, 20 years old), observed from June 2023 to September 2024, the study and analysis of scientific literature devoted to the problem of stiff-person syndrome.

Conclusions. As a result of studying this clinical case, we came to the conclusion about the difficulties in diagnosing stiff-person syndrome, associated with low awareness of this disease, polymorphism of clinical manifestations, and a high frequency of comorbid mental disorders.

Keywords: stiff-person syndrome, anti-GAD antibodies, diagnostics, clinical case.

For citation: Ryabchenko A.Yu., Yakovleva A.N., Trukhanova A.A., Aldanyazov A.S. Case report of a patient with anti-GAD positive stiff person syndrome. Clinical review for general practice. 2025; 6 (5): 62–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00614

Синдром ригидного человека (СРЧ) – редкое нейроиммунологическое расстройство, проявляющееся множественными симптомами и приводящее к инвалидизации. СРЧ крайне неоднороден по клиническим проявлениям, имеет широкий спектр симптомов. Основными из них являются ригидность и болезненные мышечные спазмы преимущественно в аксиальной мускулатуре и мышцах проксимальных отделов конечностей [1]. По разным данным, частота встречаемости СРЧ в популяции составляет от 1 до 5 случаев заболевания на 1 млн населения. При этом чаще страдают женщины, что связывают с аутоиммунной природой данного синдрома [2]. У детей СРЧ встречается редко, примерно в 5% случаев. Средний возраст дебюта – 45 лет во взрослом возрасте, а у детей – 11 лет. Изучение распространенности СРЧ затруднено в связи с его редкой встречаемостью и трудной диагностикой [3, 4].

Диагностические критерии СРЧ включают следующие характеристики:

- 1) ригидность аксиальных мышц, особенно в области живота и грудопоясничных парапараспинальных мышц, приводящая к гиперлордозу;
- 2) болезненные мышечные спазмы, вызываемые тактильными или слуховыми раздражителями;
- 3) электромиографические признаки непрерывной активности двигательных единиц в мышцах-агонистах и мышцах-антагонистах;
- 4) отсутствие других неврологических симптомов, которые могли бы указывать на альтернативный диагноз;
- 5) положительный результат серологического исследования, подтвержденный иммуноцитохимией, вестернблоттингом или радиоиммуноанализом [5, 6].

Клинический случай

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациента А. 20 лет, обратившегося в июне 2023 г. в стоматологическую поликлинику в связи с затруднением открывания рта и мышечными спазмами в жевательных мышцах.

Анамнез заболевания. Известно, что пациент болен с 2020 г., когда после тренировки в спортзале почувствовал растяжение мышц левого коленного и локтевого сустава. С лета 2021 г. наблюдалось нарушение походки (появилась хромота). Лечение нестероидными противовоспалительными средствами и лечебная гимнастика принесли кратковременный и слабый эффект; сохранялись ограничения движений в локтевых суставах. С весны 2022 г. появились боли в коленных суставах, затруднение открывание рта, нарастали ограничения движений во всех суставах конечностей и туловища. Также отмечалось уплотнение мышц, на местах травм появлялись припухлость и гиперемия кожи, царапины заживали медленно. Пациента наблюдали и лечили ревматолог в связи с подозрением на анкилозирующй спондилит, но после клинического обследования, отсутствия характерных инструментальных и лабораторных признаков данный диагноз был не подтвержден. После осмотра стоматолога в связи с наличием генерализованных мышечных спазмов и повышения тонуса мышц был направлен на консультацию к неврологу.

Анамнез жизни. Пациент имеет высшее образование, не работает. Травмы отрицает. Ранее наблюдался психиатрами по поводу обсессивно-компульсивного расстройства.

Объективный осмотр. В неврологическом статусе отмечались диффузное повышение мышечного тонуса, более выраженное в проксимальных мышцах конечностей и мышцах туловища, ограничение открывания рта до 2 см, симптомов гипокинезии нет. Был выставлен предварительный диагноз: «Синдром мышечной ригидности. Миотонический синдром».

Данные дополнительных методов исследования. По данным магнитно-резонансной томографии от августа 2023 г. очаговых и диффузных изменений вещества мозга не выявлено; наблюдалась микрокиста шишковидной железы. В анализе крови выявлено незначительное повышение анти-GAD-антител, иммуноглобулин G 1,02 ОЕ/мл (1,00–1,05 ОЕ/мл – сомнительный результат, рекомендуется повторное исследование по решению лечащего врача). С сентября 2023 г. началось прогрессирующее ухудшение состояния, характеризующееся значительным ограничением подвижности, пациент перестал полностью разгибать руки в локтевых суставах, в ногах появилось ограничение разгибания в коленных суставах, ходьба стала медленная с укороченным шагом. В декабре 2023 г. утратил способность к самостоятельному передвижению.

Проведены исследования: общий анализ крови показал увеличение относительного числа лимфоцитов до 41,8% (референсные значения 19–37%). Биохимический анализ крови выявил значительное снижение уровня витамина D₃ до 5,1 нг/мл. При анализе крови антинейрональные антитела к HU, YO-1, CV2, PNMA2, RI, AMPR не были обнаружены. Выявлено повышенное значение анти-GAD-иммуноглобулина G до 39,14 МЕ/мл (референсные значения <10,0 МЕ/мл). По результатам игольчатой электромиографии отмечаются признаки спонтанной двигательной активности мышечных единиц, которые исчезли после внутримышечного введения диазепама 10 мг/2 мл. Учитывая постепенное развитие симптомов диффузного мышечного напряжения, болезненных мышечных спазмов, затруднение в передвижении, данные электромиографии, повышенный уровень антител к GAD был выставлен диагноз: «G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения. СРЧ с выраженной ригидностью и болезненными спазмами туловища и конечностей».

В связи с нарастанием клинической симптоматики для проведения патогенетической терапии был госпитализи-

рован в неврологическое отделение городской клинической больницы г. Оренбурга. Основные жалобы при поступлении включали выраженную скованность мышц шеи, туловища и конечностей, значительные двигательные ограничения, невозможность самостоятельного передвижения.

Данные объективного обследования. Соматический статус: общее состояние средней степени тяжести, рост 180 см, масса тела 65 кг, кожные покровы телесного цвета, артериальное давление 120/75 мм рт. ст., пульс 72/мин. Неврологический статус: сознание ясное, зрачки D=S, глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция, нистагма нет, мимика симметричная, язык по средней линии, речь с дизартрией, глотание и фонация не нарушены. Наблюдается выраженная диффузная мышечная ригидность, особенно в локтевых и коленных суставах; поясничный лордоз слажен. Сухожильные рефлексы равномерно повышены на руках и ногах, патологических пирамидных знаков нет, чувствительность не изменена. Пациент не способен стоять в позе Ромберга, не выполняет координаторные пробы, менингеальные симптомы отсутствуют, самостоятельно не встает, не стоит и не ходит.

Лечение. С иммуносупрессивной целью проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 750 мг внутривенно капельно, ежедневно №3, далее назначен метилпреднизолон в дозе 16 мг с постепенным снижением. Назначена симптоматическая терапия: вальпроевая кислота 500 мг, баклофен 20 мг 3 раза в сутки и диазепам 5 мг 2 раза в сутки. Пациент выписан из стационара с незначительным положительным эффектом. На амбулаторном этапе выполнена коррекция терапии: диазепам в связи с отсутствием эффекта заменен на клоназепам 2 мг вечером с последующим увеличением дозы до 2 мг 3 раза в сутки, доза баклофена увеличена до 25 мг 3 раза в день и продолжен прием вальпроевой кислоты 500 мг и метилпреднизолон в дозе 16 мг с постепенным снижением.

С учетом наличия депрессивных проявлений консультирован амбулаторно психиатром, диагноз: конверсионное двигательное расстройство.

В феврале 2024 г. пациент направлен на госпитализацию в Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

Жалобы при поступлении на невозможность самостоятельно передвигаться, ограничения движений и боли при движении.

Объективный неврологический статус. В ясном сознании. Отмечается выраженная диффузная мышечная ригидность и спasticность с акцентом повышения мышечного тонуса в сгибателях локтевых и коленных суставов. Пациент лежит в постели в вынужденной позе (голова наклонена вперед, плечи и руки согнуты в локтевых и лучезапястных суставах, ноги согнуты в коленных и голеностопных суставах), пересаживается в кресло-коляску с помощью посторонних. Симптомы натяжения отрицательные, функции тазовых органов не нарушены. Самостоятельная походка возможна только с двусторонней опорой.

Проводилось патогенетическое лечение: две процедуры каскадного плазмафереза, пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно №5. С целью коррекции мышечного тонуса выполнена процедура ботулиноптерапии ботулиническим токсином типа A – гемагглютинин комплекс в суммарной дозе 1000 ЕД в мышцы верхних и нижних конечностей и жевательные, височные мышцы. Проводились медицинская реабилитация, включающая воздействие высокointensивным магнитным полем для снижения патологического мышечного тонуса, а также массаж шеи и плеч по сегментарной методике, ле-

чебная гимнастика. Пациент консультирован нейропсихологом: выявлены наличие тревожно-депрессивных черт личности, инертность психической деятельности, незначительное снижение функций памяти; психоэмоциональное состояние неблагоприятное. Пациент выписан с положительной динамикой, с уменьшением гипокинезии, значительным снижением ригидности и болевого синдрома, расширением двигательного режима (возможна вертикализация и ходьба с опорой). Рекомендовано: продолжить прием метилпредназолон (по схеме постепенного снижения дозировки), калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, клоназепам 2 мг 3 раза в сутки. Учитывая наличие хронического болевого синдрома и тревожно-депрессивных проявлений, назначен дулоксетин в дозе 60 мг 2 раза в сутки. С целью стабилизации аутоиммунного процесса рекомендован каскадный или мембранный плазмаферез курсами 4 раза в год. Назначены процедуры ботулиновой терапии с повышением дозировки ботулинического токсина типа А – гемагглютинин комплекс до 1500 единиц для коррекции дистонии, ригидности и спастичности (3–4 курса в год), а также ежедневные занятия лечебной физкультурой.

Заключительный диагноз: СРЧ, анти-GAD-положительный, осложненный генерализованной спастичностью, выраженным нарушениями статико-локомоторных функций, дистонической установкой кистей верхних конечностей, антероколлисом.

При повторном исследовании сыворотки крови через 2 мес после проведенного лечения анти-GAD-антител в сыворотке крови не обнаружено. Пациент продолжает получать симптоматическую терапию и ежеквартально проходит процедуры каскадного плазмафереза, на фоне чего отмечается уменьшение мышечной ригидности и спастичности и позволяет ему самостоятельно передвигаться и сохранять навыки самообслуживания.

Литература / References

- Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol* 2022;15(369):577915. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2022.577915
- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;(86):840-8. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309201.
- Сорокина Е.А., Ельчанинов Д.В., Плотникова А.В. и др. Синдром ригидного человека. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):195-200. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200
Sorokina E.A., Elchanninov D.V., Plotnikova A.V. et al. Stiff person syndrome. *Neurological Journal*. 2018;23(4):195-200. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200 (in Russian).
- Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Жумаханов Д.Б., Джаксыбаева А.Х. Синдром ригидного человека с дебютом в грудном возрасте. *Невро-мышечные болезни*. 2015;5(2):38-43. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-38-43
Malmberg S.A., Dadali E.L., Jumakhanov D.B., Djaksibaeva A.K. Stiff-person syndrome with early onset in infancy. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(2):38-43. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-38-43 (in Russian).
- Dalakas MC. Stiff person syndrome: Advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009;(11):102-10. DOI: 10.1007/s11940-009-0013-9
- Dalakas MC. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies. *Neurotherapeutics* 2022;(19):832-47. DOI: 10.1007/s13311-022-01188-w
- Razmeh S, Habibi AH, Sina F et al. Stiff person case misdiagnosed as conversion disorder: a case report. *Caspian J Intern Med* 2017;8(4):329-31. DOI: 10.22088/cjim.8.4.329
- Pham HP, Williams LA 3rd. Therapeutic plasma exchange in two patients with stiff-person syndrome. *J Clin Apher* 2016;31(5):493-94. DOI: 10.1002/jca.21431
- Dalakas MC. Therapies in Stiff-Person Syndrome: Advances and Future Prospects Based on Disease Pathophysiology. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2023;10(3):e200109. DOI: 10.1212/NXI.00000000000200109

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябченко Александр Юрьевич – канд. мед. наук, врач-невролог, доц. каф. неврологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: nevrolog2007@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8731-2565

Яковлева Анастасия Николаевна – студентка, ФГБОУ ВО ОрГМУ. ORCID: 0009-0002-4504-9871

Труханова Анастасия Алексеевна – студентка, ФГБОУ ВО ОрГМУ. ORCID: 0009-0001-3722-6156

Алданъязов Аманжан Саматович – студент, ФГБОУ ВО ОрГМУ. ORCID: 0009-0003-5363-5747

Поступила в редакцию: 10.02.2025

Поступила после рецензирования: 25.02.2025

Принята к публикации: 27.02.2025

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность постановки диагноза СРЧ, что связано с редкостью заболевания, отсутствием патогномоничных симптомов, особенно на ранних стадиях, полиморфизмом клинических проявлений, высокой частотой коморбидной патологии. Особенностью клинического случая было медленное постепенное развитие симптомов в начале заболевания с последующим резким ухудшением состояния с формированием выраженной генерализованной спастичности и дистонических проявлений в верхних конечностях. Еще одной особенностью являлось наличие тревожно-депрессивной симптоматики, которая вместе с двигательными нарушениями была неверно оценена психиатром как конверсионное расстройство. В литературе ранее описаны случаи задержки в установлении диагноза СРЧ в связи с ошибочной диагностикой конверсионных и других психических расстройств у пациентов с СРЧ [7]. Несмотря на прогрессирующее течение заболевания, при первом исследовании не отмечалось повышенного уровня антител к GAD. Подъем уровня антител к GAD был зафиксирован только на фоне пика развития клинической симптоматики, превышал нормальные показатели в 3,9 раза. Все это свидетельствует о полиморфизме как клинических, так иммuno-логических проявлений СРЧ и затрудняет его диагностику. Выбор лечения в пользу применения глюкокортикоидов и плазмафереза был обусловлен опытом предыдущих исследователей и относительной безопасностью, также доступностью этих методов лечения [8]. Тем не менее при отсутствии эффекта от данной схемы лечения возможна смена терапии на внутривенное введение иммуноглобулинов класса G или применение ритуксимаба [9].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr Yu. Ryabchenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Orenburg State Medical University. E-mail: nevrolog2007@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8731-2565

Anastasia N. Yakovleva – student, Orenburg State Medical University. ORCID: 0009-0002-4504-9871

Anastasia A. Trukhanova – student, Orenburg State Medical University. ORCID: 0009-0001-3722-6156

Amanzhan S. Aldanyazov – student, Orenburg State Medical University. ORCID: 0009-0003-5363-5747

Received: 10.02.2025

Revised: 25.02.2025

Accepted: 27.02.2025

АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ + ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



Лечение симптомов головокружения различного генеза¹



Для просмотра полной информации
о лекарственном препарате
< ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД



1. Общая характеристика лекарственного препарата Арлеверт®

Базовая информация по применению лекарственного препарата Арлеверт® (дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг) от 10.07.2024.
Показания к применению: симптоматическое лечение головокружения различного генеза. Препарат Арлеверт® показан для применения у взрослых в возрасте старше 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза: 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом. Препарат Арлеверт® следует принимать после еды для уменьшения раздражающего действия на слизистую желудка. Противопоказания: гиперчувствительность к циннаризину, дименгидринату, или другим антигистаминным средствам со сходной структурой, либо к любому из вспомогательных веществ; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 25 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени тяжести; закрытоугольная глаукома; судороги в анамнезе; подозрение на повышенное внутричерепное давление; злоупотребление алкоголем; задержка мочи вследствие заболеваний уретры и предстательной железы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU_ARL_01_2025_V1_print. Дата одобрения: 26.02.2025. Реклама

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Обзор и клинический случай

Недержание мочи. Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов

Д.И. Трухан[✉], Д.А. Калиниченко, Е.Н. Деговцов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва, 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. Необходимо отметить и коморбидность недержания мочи с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением. К наиболее распространенным вариантам недержания мочи относятся ургентное (обозначаемое как гиперактивный мочевой пузырь – ГАМП) и стрессовое. Диагноз ГАМП устанавливается на основании субъективной оценки симптомов (при наличии не менее 8 мочеиспусканий и/или не менее 2 эпизодов ургентного недержания мочи в течение суток) в отсутствие признаков инфекции мочевых путей, при этом непосредственно недержание мочи не является обязательным симптомом (у 2/3 пациентов отмечается «сухой» ГАМП). При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для ликвидации учащенного и ургентного мочеиспускания. Если на первый план лечения стрессового недержания мочи выходят методы хирургической коррекции, прежде всего slingовые операции, то в лечении ургентного недержания мочи основное место занимает медикаментозная терапия, которую может назначить врач терапевтического профиля. В представленной публикации приведены 4 клинических случая, в которых пациентам для диагностики и лечения потребовалась консультация уролога и проведение дополнительного обследования. Во всех приведенных клинических случаях была назначена консервативная терапия М-холинолитиком троспии хлоридом. В обсуждении проведен анализ фармакокинетики и фармакодинамики троспии хлорида, который позволил выделить ряд его преимуществ по сравнению с третичными аминами в лечении недержания мочи и ГАМП.

Ключевые слова: недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, диагностика, лечение, М-холинолитики, троспии хлорид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Калиниченко Д.А., Деговцов Е.Н. Недержание мочи. Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 66–71. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00615

Review and Clinical Case

Urinary incontinence. Drug therapy in comorbid patients

Dmitry I. Trukhan[✉], Dmitry A. Kalinichenko, Evgeny N. Degovtsov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru**Abstract**

The problem of urinary incontinence is interdisciplinary. Such patients are seen by therapists, general practitioners, pediatricians, urologists, gynecologists, and neurologists. It is also necessary to note the comorbidity of urinary incontinence with arterial hypertension, diabetes mellitus, and obesity. The most common types of urinary incontinence include urgent (called overactive bladder – OAB) and stress incontinence. The diagnosis of OAB is established based on a subjective assessment of symptoms (with at least 8 urinations and/or at least 2 episodes of urgent urinary incontinence per day) in the absence of signs of urinary tract infection, while urinary incontinence itself is not a mandatory symptom (2/3 of patients have "dry" OAB). If OAB is detected, treatment can be started immediately to eliminate frequent and urgent urination. If the treatment of stress urinary incontinence is focused on surgical correction methods, primarily sling operations, then in the treatment of urgent urinary incontinence, the main place is occupied by drug therapy, which can be prescribed by a physician of the therapeutic profile. The presented publication presents 4 clinical cases in which patients required a consultation with a urologist and additional examination for diagnosis and treatment. In all the presented clinical cases, conservative therapy with the M-anticholinergic trospium chloride was prescribed. The discussion analyzes the pharmacokinetics and pharmacodynamics of trospium chloride, which made it possible to highlight a number of its advantages over tertiary amines in the treatment of urinary incontinence and OAB.

Keywords: urinary incontinence, overactive bladder, diagnostics, treatment, M-anticholinergics, trospium chloride.

For citation: Trukhan D.I., Kalinichenko D.A., Degovtsov E.N. Urinary incontinence. Drug therapy in comorbid patients. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 66–71 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00615

В Федеральных клинических рекомендациях недержание мочи (НМ) рассматривается как патологическое состояние, характеризующееся любым непривычным выделением мочи из уретры [1]. В основе НМ лежат нарушения функции мочевого пузыря (МП) и/или его сфинктеров [2].

О междисциплинарном характере проблемы НМ свидетельствует участие в разработке клинических реко-

мендаций [1] российских обществ урологов и акушеров-гинекологов, Ассоциации геронтологов и гериатров, обращение пациентов с НМ и к врачам других специальностей: терапевтам, врачам общей практики, неврологам, педиатрам при наличии между врачом и пациентом доверительных отношений [3, 4].

К наиболее распространенным вариантам НМ относятся ургентное (при наличии выраженного/импера-

тивного позыва к мочеиспусканию), стрессовое (НМ при напряжении) и их комбинация, обозначаемое как смешанное НМ [1].

Следует отметить и коморбидность НМ с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД), ожирением [5]. Так, развитие ГАМП может быть отражением более высокой симпатической активности и ассоциироваться с повышенным артериальным давлением [6]. Американские эндокринологи относят ургентное и стрессовое НМ к ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям [7]. Симптомы НМ при сахарном диабете обусловлены диабетической цистопатией, ведущими патогенетическими факторами которой являются вегетативная (автономная) нейропатия, поражение детрузора и дисфункция уротелия [8, 9]. Существует ряд лекарственных препаратов, используемых в терапии коморбидных заболеваний, которые способствуют учащенному мочеиспусканию: тиазидные и петлевые диуретики, альфа- и бета-адреноблокаторы, статины, антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, снотворные средства [5, 10].

Ургентное НМ связано с непроизвольными сокращениями МП. Это состояние может быть связано с нейрогенными проблемами, такими как снижение ингибирующего контроля со стороны центральной нервной системы (ЦНС), или с нарушениями функции уротелия, что может приводить к активации афферентных рефлексов МП [1]. Ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного НМ) рассматривается в рамках клинического синдрома гиперактивного МП (ГАМП), симптомами которого являются поллакиурия и ноктурния, а также наличие сильных (императивных) и непроизвольных (неконтролируемых) позывов к мочеиспусканию [2]. Данный синдром применим при отсутствии подтвержденной инфекции мочевых путей или какой-либо другой патологии [11]. Краеугольным симптомом ГАМП является ургентность, определяемая как «жалоба пациента на непреодолимое желание опорожнить МП, которое трудно отложить» [12].

Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, клиники ГАМП подробно рассмотрены в клинических рекомендациях [1] и наших предыдущих обзорах [3, 4].

Всем пациентам, обратившимся с жалобами на учащенное дневное и ночное мочеиспускание, ургентное мочеиспускание и ургентное НМ, необходимо оценить частоту мочеиспусканий на основании дневника мочеиспусканий (с учетом предшествующего сбора анамнеза и физикального обследования). Выполняют общий анализ (ОАМ) и микробиологическое исследование мочи, проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и МП (у мужчин также предстательной железы), определяют остаточную мочу [1, 13]. Результаты первичного амбулаторного обследования нередко позволяют выявить заболевания, сопровождающиеся симптомами учащенного и ургентного мочеиспускания, но не имеющие отношения к ГАМП [14].

Для субъективной оценки состояния пациента, страдающего НМ, рекомендуется использовать опросники и

шкалы. Валидированные шкалы симптомов, специфические для заболевания, помогают в оценке выраженности симптомов, таких как интенсивность ургентных позывов. Опросники помогают в скрининге и дифференциации вариантов НМ, в стандартизированной оценке симптомов [1].

Диагноз ГАМП устанавливается на основании субъективной оценки симптомов (при наличии не менее 8 мочеиспусканий и/или не менее 2 эпизодов ургентного НМ в течение суток) в отсутствие признаков инфекции мочевых путей, при этом непосредственно НМ не является обязательным симптомом (у 2/3 пациентов отмечается «сухой» ГАМП). Для ургентного НМ характерно:

- 1) наличие отрицательной кашлевой пробы;
- 2) отсутствие остаточной мочи при УЗИ [1].

При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для ликвидации учащенного и ургентного мочеиспускания. Если на первый план лечения стрессового НМ выходят методы хирургической коррекции, прежде всего слинговые операции, то в лечении ургентного НМ основное место занимает медикаментозная терапия [1], которую может назначить врач терапевтического профиля [15]. В большинстве европейских стран курацию таких пациентов также осуществляют врачи первого контакта (терапевт и врач общей практики) с учетом сопутствующих коморбидных заболеваний и состояний [4].

Лечение больных с ГАМП направлено на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью МП (снижение его сократительной способности и увеличение его функциональной активности). М-холинолитики являются на сегодняшний день «золотым стандартом» фармакотерапии НМ, обусловленного гиперактивным детрузором. М-холинолитики для лечения ГАМП подразделяются:

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

Проведенный в нашем предыдущем обзоре [4] анализ фармакокинетики и фармакодинамики троспия хлорида выделил ряд его преимуществ по сравнению с третичными аминами, что позволяет рассматривать троспия хлорид (Спазмекс®) в качестве препарата выбора в группе М-холинолитиков для лечения ГАМП, в том числе у коморбидных пациентов, на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [4].

В случае неэффективности лечения требуются консультация уролога и проведение дополнительного урологического обследования, в которое входят:

- уродинамическое исследование;
- цистоуретроскопия;
- экскреторная урография;
- неврологическое обследование.

Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) – это функциональное исследование нижних мочевыводящих путей, включающее в себя несколько тестов: измерение скорости потока мочи (урофлоуметрию), цистометрию наполнения и цистометрию опорожнения [1]. Основные показания к КУДИ:

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

Рассмотрим несколько клинических случаев, в которых потребовалась консультация уролога и проведение дополнительного обследования.

Клинический случай 1

Пациентка П. 68 лет обратилась с жалобами на ургентное НМ. Из анамнеза известно, что подобные жалобы беспокоят в течение последнего года. Из сопутствующих заболеваний – неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатогепатита. Обследована у уролога и гинеколога – воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы не выявлено. В день у пациентки расходовалось до двух прокладок. Проведено обследование: УЗИ почек и МП – структурных изменений не выявлено. В ОАМ: моча прозрачная, реакция нейтральная, удельный вес 1012, белок отрицательно, в мочевом осадке 0–1–1 лейкоцита. Анализ дневника мочеиспусканий в течение 3 дней – количество суточных мочеиспусканий 10,очных мочеиспусканий – 2. Индекс ОАВ-*q* (The Overactive Bladder Questionnaire) по опроснику для оценки НМ составил 27 баллов.

Установлен диагноз ГАМП. Назначена консервативная терапия в объеме: троспия хлорид (Спазмекс®) 45 мг/сут. Контрольная явка через 4 нед.

Результат проведенного лечения спустя 4 нед: сокращение количества суточных микций до 9 раз,очные микции сократились до 1. Последнюю неделю пациентке требовалась 1 прокладка. Индекс ОАВ-*q* составил 19 баллов. Рекомендовано продление курса терапии препаратом Спазмекс® до 12 нед.

Клинический случай 2

Пациентка С. 73 лет обратилась с жалобами ургентные позывы к мочеиспусканию. Из анамнеза: подобные жалобы беспокоят в течение последних 5 лет. Наблюдается у кардиолога: ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (2024 г.). Сочетанный порок аортального клапана. Протезирование аортального клапана (2005 г.). Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2A, функциональный класс 2. Получает лекарственную терапию: лизиноприл 20 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, индапамид (Индол®) 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

В ОАМ патологии не выявлено. При УЗИ МП пуст. Анализ дневника мочеиспусканий в течение 3 дней –

количество суточных мочеиспусканий составило 12 эпизодов,очных мочеиспусканий – 2. Индекс ОАВ-*q* 25 баллов. Установлен диагноз ГАМП.

Учитывая наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии пациентке решено назначить консервативную терапию с использованием М-холинолитиков. Назначен препарат Спазмекс® в суточной дозе 45 мг. Контрольная явка через 3 нед.

Результат лечения спустя 3 нед: сокращение количества суточных микций до 10 раз, очные микции отсутствуют. Индекс ОАВ-*q* составил 20 баллов. Побочных явлений не отмечено. Рекомендовано продление курса терапии до 12 нед.

Клинический случай 3

Пациентка В. 79 лет обратилась с жалобами на ургентную инконтиненцию мочи, ноктурию. Из анамнеза известно, что подобная симптоматика присутствует в течение последних 6 лет. Пациентке требуется до 4 прокладок за сутки. Так же у пациентки имеются признаки деменции и когнитивных нарушений (снижение памяти, нарушение ориентации во времени и пространстве). Ранее назначался толтеродин, на фоне его приема отмечено ухудшение когнитивных функций и препарат был отменен.

При обследовании: в ОАМ патологии не выявлено, УЗИ МП – стенка МП 3 мм, остаточной мочи 20 мл. Анализ дневника мочеиспусканий в течение 3 дней – количество суточных мочеиспусканий 11, очных мочеиспусканий – 3. Индекс ОАВ-*q* 29 баллов.

Установлен диагноз ГАМП. Принято решение о лекарственной терапии М-холинолитиками. Назначен Спазмекс® в суточной дозе 45 мг. Контрольная явка через 2 нед.

Результат лечения спустя 2 нед: сокращение количества суточных микций до 9 раз, очные микции уменьшились до 2 раз. Индекс ОАВ-*q* составил 26 баллов. Побочных действий препарата не отмечено. Рекомендовано увеличение дозы препарата до 60 мг/сут и продление курса терапии до 12 нед.

Клинический случай 4

Пациентка К. 61 года обратилась с жалобами на ургентную инконтиненцию мочи, ноктурию. Из анамнеза известно, что данная симптоматика беспокоит пациентку в течение последних 3 лет, появление указанных симптомов связывает с перенесенной в конце 2021 г. новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В день у пациентки расходуется до 5 прокладок. Пациентка находится в менопаузе 4 года. Наблюдалась у гинеколога по месту жительства. Был установлен диагноз «генитоуринарный менопаузальный синдром». Проводилась заместительная гормональная терапия – суппозитории вагинальные Овестин в течение 1 мес. Эффекта от проводимой терапии не отмечено.

Проведено обследование: заполнение дневника мочеиспусканий в течение 3 дней, заполнен опросник для оценки НМ ОАВ-*q*, выполнены ОАМ, посев мочи на

микрофлору с определением чувствительности к расширенному спектру антибиотиков, УЗИ почек и МП, цистоскопия и КУДИ.

По данным обследования: ОАМ – реакция кислая, удельный вес 1015, белок отрицательный, лейкоциты – 2–1–2, эритроциты не обнаружены. В посеве мочи патогенные микроорганизмы не высеяны. УЗИ – почки нормальных размеров, чашечно-лоханочная система не расширена, стенка МП 3 мм, остаточной мочи 20 мл. При цистоскопии – слизистая оболочка МП обычной окраски, устья мочеточников расположены в обычном месте, щелевидной формы, из них эякулирует прозрачная моча. При анализе дневника мочеиспусканий – учащенное количество мочеиспусканий (12 раз в сутки), ноктурия до 4 раз. Индекс ОАВ-*q* составил 28 баллов. По данным КУДИ выявлены гиперактивность детрузора и ургентное НМ. По данным урофлюметрии время мочеиспускания составило 49 с, максимальная объемная скорость потока мочи – 7,0 мл/с, объем выделенной мочи – 67,1 мл.

Принято решение о проведении у данной пациентки медикаментозной терапии с использованием М-холиномиметиков. Назначен препарат Спазмекс® в начальной дозе 30 мг/сут. В течение 1-й недели оценивалось наличие побочных действий препарата и его эффективности. Побочных явлений выявлено не было. Отмечено уменьшение количества суточных мочеиспусканий до 9 раз, количество ночных мочеиспусканий уменьшилось до 2. Принято решение об увеличении дозировки до 45 мг/сут.

Контрольная явка через 9 нед. Пациентка отмечает улучшение качества жизни, отсутствие мочеиспусканий в ночное время. Количества суточных мочеиспусканий сократилось до 8,5 раза. Индекс ОАВ-*q* составил 18 баллов. В течение последней недели пациентка не пользовалась прокладками. Проведена контрольная урофлюметрия: время мочеиспускания составило 22,1 с, максимальная объемная скорость потока мочи – 25,8 мл/с, объем выделенной мочи – 154,2 мл. Рекомендовано продление курса терапии до 12 нед.

Обсуждение

Во всех приведенных клинических случаях была назначена консервативная терапия М-холинолитиком троспия хлоридом (Спазмекс®). Рассмотрим, чем был обоснован выбор троспия хлорида.

Троспия хлорид – общепризнанный препарат для лечения ГАМП, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2004 г. [4, 11, 12]. Троспия хлорид, как единственный четвертичный амин, обладает наивысшим среди М-холинолитиков сродством ко всем видам М-холинорецепторов и наиболее специфичен в отношении связывания с M₂- и M₃-рецепторами (см. таблицу), что позволяет предполагать его более высокую эффективность в ослаблении сокращений детрузора [16].

Кроме этого, троспия хлорид обладает двойным механизмом действия (первый раз в период циркуляции в крови, второй – при накоплении в МП) [17]. Накопление троспия хлорида в неизмененном виде происходит в МП. При этом троспия хлорид вторично оказывает воздействие на М-холинорецепторы слизистой и подслизистой оболочки МП. 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 неизмененном виде, в то время как для оксибутинина и толтеродина этот показатель не превышает 5%. Накопление троспия хлорида в МП 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 [16]. Исследования показали, что у пациентов, получавших троспия хлорид, наблюдалось значительное увеличение максимальной емкости МП и они значительно чаще сообщали о заметном улучшении симптомов, снижении частоты и неотложности мочеиспускания [18, 19].

Сродство М-холинолитиков к разным типам мускариновых рецепторов
M-anticholinergics' affinity for muscarinic receptors of various types

Препарат/рецепторы	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Троспия 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

Особенность химического строения обеспечивает троспия хлориду более высокую, чем у третичных аммониевых соединений, безопасность применения, что особенно актуально для коморбидных пациентов [20, 21]. Метаанализ эффективности и безопасности М-холинолитиков, в котором 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 третичными аминами: оксибутинином, пропиверином, фезотериодином [22].

Троспия хлорид обладает большей гидрофильностью по сравнению с третичными аминами. Основным химическим отличием троспия хлорида является наличие у него 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 мембрany [17, 20, 23]. В связи с этим троспия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и практически не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [24–28], а также реже вызывает побочные эффекты,ственные М-холинолитикам в целом (например, сухость во рту) [26, 27, 29]. Троспия хлорид в дозе более 120 мг/сут не вызывает мидриаз (обычно используемая доза не превышает 90 мг/сут). Не описано ни одного случая остального приступа глаукомы в результате применения троспия хлорида [30, 31].

Эти клинические данные нашли подтверждение и в экспериментальном исследовании, наглядно продемонстрировавшем, что проникновение троспия хлорида через ГЭБ не увеличивается при старении [32].

Это особенно важно с учетом возможности М-холинолитиков блокировать рецепторы M₁ и M₂ в мозге. Эти рецепторы отвечают за высшую когнитивную функцию, и нарушение этих рецепторов может привести к побочным эффектам, связанным с обучением, памятью и спонтанностью сознания. Если лекарства проникают через ГЭБ в ЦНС, могут возникнуть когнитивные побочные эффекты [19, 33].

В систематическом обзоре и метаанализе [34] ученые из США отметили, что использование антихолинергических препаратов в течение 3 мес и более увеличивает риск деменции в среднем на 46% по сравнению с риском при неиспользовании. В обзоре американских гинекологов [35] отмечено, что снижение когнитивных способностей отмечается при приеме всех третичных аминов. В большей степени это характерно для оксибутинина и толтеродина и в меньшей – для солифенацина, имидафенацина и фезотеродина вследствие их большей селективности для рецепторов M₃. Троспия хлорид не был связан со снижением когнитивных функций у пациентов с исходными когнитивными нарушениями и без них [35].

В федеральных клинических рекомендациях [1] алгоритме действий терапевта при нарушениях мочеис-

пускания [15] указано на возможность применения троспия хлорида у пожилых пациентов с риском деменции и у пациентов с нейрогенными расстройствами мочеиспускания. Таким образом, троспия хлорид представляется оптимальным препаратом для применения у пациентов (см. клинический случай 3) с риском деменции и уже существующими когнитивными нарушениями [19, 30, 36, 37].

Троспия 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 [37, 38]. Препарат безопасен для применения как при болезни Паркинсона, так и при рассеянном склерозе, учитывая его низкий риск когнитивных нарушений в условиях полiterапии и полиграммации [37].

Троспия хлорид – единственный М-холинолитик, не метаболизирующийся в печени и не влияющий на ее функции (не участвует в метаболизме ферментов из группы цитохрома P-450) [16, 38], что предполагает возможность его безопасного применения с другими лекарственными препаратами, а также у пациентов с нарушениями функциональных печеночных проб (см. клинический случай 1) [39, 40].

Для троспия хлорида характерно отсутствие конкуренции с другими лекарственными препаратами и изменений в действии других препаратов при совместном приеме [36], что предполагает возможность безопасного применения (см. клинический случай 2) с другими лекарственными препаратами [39, 41, 42].

Изучение эффективности и безопасности различных доз препарата Спазмекс® для больных с идиопатическим ГАМП проведено в широкомасштабной наблюдательной программе «Ресурс» [43–45]. Показана возможность безопасного применения троспия хлорид в высоких дозах, что имеет значение у пациентов с ригидной (устойчивой) симптоматикой ГАМП [22, 41]. Максимальная суточная доза троспия хлорида в приведенных описаниях клинических случаев (см. клинический случай 3) составила 60 мг/сут. В случае необходимости возможно увеличение дозы до 30 мг 3 раза в сутки, максимальная суточная доза препарата Спазмекс® составляет 90 мг/сут.

Троспия хлорид – наиболее доступный препарат по стоимости, что обуславливает его фармакоэкономическое преимущество. Препарат имеет оптимальные соотношения цена/качество и безопасность/эффективность [41, 46, 47]. Троспия хлорид – оптимальный препарат для применения у пожилых пациентов (все приведенные клинические случаи) за счет доступной стоимости, минимума побочных эффектов, отсутствия взаимодействия с другими препаратами и отсутствия печеночного метаболизма [19, 22].

Троспия хлорид – оптимальный препарат для лечения расстройств мочеиспускания у пациентов (см. клинический случай 4) с новой коронавирусной инфекцией и постковидным синдромом [48–51].

На российском фармацевтическом рынке в течение 20 лет присутствует оригинальный препарат троспия хлорида – Спазмекс® компании Dr. R.Pfleger, Chemische Fabric, GmbH (Германия), представленный эксклюзивным дистрибутором этого препарата – компанией PRO.MED.CS Praha, a.s. (Чехия). Препарат Спазмекс® выпускается в таблетках по 5, 15 и 30 мг.

Эффективность и безопасность троспия хлорида (Спазмекс®) у женщин в лечении ГАМП, обусловленного различными причинами (см. клинический случай 4), продемонстрирована в целом ряде отечественных и зарубежных исследований [52–57]. Троспия хлорид (Спазмекс®) безопасен и эффективен у мужчин с ГАМП [58, 59] и расстройствами мочеиспускания, связанными с органической патологией [60–63].

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: oooo-0002-1597-1876

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

Деговцов Евгений Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: oooo-0003-0385-8232

Поступила в редакцию: 27.03.2025

Поступила после рецензирования: 07.04.2025

Принята к публикации: 10.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Eugeniy N. Degovtsov – Dr. Sci. (Med.), head of the department, Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: oooo-0003-0385-8232

Received: 27.03.2025

Revised: 07.04.2025

Accepted: 10.04.2025

Приведенные нами описания нескольких клинических случаев также свидетельствуют о безопасности и эффективности троспия хлорида (Спазмекс®) в лечении ГАМП.

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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

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

ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АМИН

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 P450²

► 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, ICUD-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

www.spasmex.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Оригинальная статья

Clustering of diabetes: implications for personalized treatment

Khaled A. Abdel-Sater[✉]

Faculty of Dentistry, Mutah University, Al-Karak, Jordan

[✉]Kabdelssater@mutah.edu.jo**Abstract**

Background. Diabetes mellitus traditionally classified into type 1, type 2, gestational, and other specific types. A novel five-cluster model severe autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), and mild age-related diabetes (MARD). This new classification was based on six clinical variants: age, body-mass index at diagnosis, glycosylated hemoglobin, glutamic acid decarboxylase antibodies, homeostasis model assessment 2 beta and insulin resistance. This model enhances personalized treatment and complication prediction.

Objective. This review evaluates the clinical and therapeutic implications of the five-cluster classification, synthesizing evidence from 2010–2023 to assess its impact on treatment efficacy and personalized care.

Methods. This review was limited to the last 15-years and was done using PubMed, Web of Science and Google Scholar. Terms used included “precision therapy,” “diabetes sub-categories,” “SAID,” “SIDD,” “SIRD,” “MOD” and “MIRD.” Only preclinical and clinical data in English were used.

Results. The five-cluster model highlights specific clinical trajectories: SIRD is associated with nephropathy, while SAID and SIDD clusters have more complications (e.g., neuropathy, ketoacidosis) severity. The metabolic and organ dysfunction (MARD and MOD) that is more common in obesity, is less severe. Validation studies have brought attention to regional and ethnic disparities in the distribution of SIRD and MOD; specifically, it seems that South Asians have a higher incidence of SIRD than African cohorts, where MOD is more prevalent.

Conclusion. By customizing therapeutic applications to metabolic profiles, the five-cluster method promotes precision medicine; therapy ought to be in line with biology.

Keywords: insulin resistance, diabetic complications, precision medicine, individualized therapy, diabetes clusters, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MIRD.

For citation: Abdel-Sater K.A. Clustering of diabetes: implications for personalized treatment. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (5): 72–76. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00616

Original Article

Кластерный анализ диабета: значение для персонализированного лечения

Халед А. Абдель-Шатер[✉]

Стоматологический факультет Университета Муты, Эль-Карак, Иордания

[✉]Kabdelssater@mutah.edu.jo**Аннотация**

Введение. Традиционно выделяют сахарный диабет 1-го типа, 2-го типа, гестационный, а также ряд других специфических типов. В новой модели из пяти кластеров присутствуют тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), тяжелый диабет, связанный с дефицитом инсулина (SIDD), тяжелый диабет, связанный с инсулинорезистентностью (SIRD), легкая форма диабета, связанная с ожирением (MOD), и легкая форма диабета, связанная со старением (MARD). Эта новая классификация основана на шести клинических параметрах: возраст, индекс массы тела на момент постановки диагноза, гликированный гемоглобин, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, гомеостатическая модель 2 бета и инсулинорезистентность. Представленная модель облегчает персонализированное лечение и прогнозирование осложнений.

Цель. В обзоре представлена оценка клинических и терапевтических последствий применения системы классификации из пяти кластеров, полученная путем синтеза данных за 2010–2023 годы с целью оценить влияние на эффективность лечения и оказание персонализированной медицинской помощи.

Методы. Обзор публикаций за последние 15 лет выполнен с использованием баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Использованы термины: precision therapy, diabetes sub-categories, SAID, SIDD, SIRD, MOD и MIRD. Для обзора использовали исключительно данные доклинических и клинических исследований на английском языке.

Результаты. Модель из пяти кластеров демонстрирует определенные клинические траектории: SIRD ассоциирован с нефропатией, в то время как кластеры SAID и SIDD связаны с большей тяжестью осложнений (таких как нефропатия, кетоацидоз). Метаболическая дисфункция и нарушения функции органов (MARD и MOD), которые чаще встречаются при ожирении, отличаются меньшей тяжестью. Валидационные исследования привлекли внимание к региональным и этническим особенностям распределения SIRD и MOD; в частности, заболеваемость SIRD выше у жителей Южной Азии, чем в африканских когортах, где чаще встречается MOD.

Заключение. Подгонка терапевтических подходов к метаболическим профилям и применение модели из пяти кластеров способствуют развитию прецизионной медицины; лечение не должно противоречить биологии.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, осложнения диабета, прецизионная медицина, персонализированная терапия, кластеры диабета, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MIRD.

Для цитирования: Абдель-Шатер Х.А. Кластерный анализ диабета: значение для персонализированного лечения. Clinical review for general practice. 2025; 6 (5): 72–76 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00616

Introduction

Diabetes impacts 537 million adults all over the world with estimates expecting this number to reach 783 million by 2045. They remain, however, overly simplified with their type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) classification systems because their categorization strategies are holistic and address the complexities of the disease heterogeneity poorly [1].

E. Ahlqvist et al. [2] performed a cluster analysis and was able to categorize subjects into five discrete clusters using age at diagnosis, body mass index (BMI), glycated hemoglobin (HbA1c), glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA), homeostasis model assessment 2 beta (HOMA2- β), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA2-IR) as six variables. While T1D and T2D classifications remain foundational, their inability to capture diabetes heterogeneity often leads to suboptimal treatment [3]. The five-cluster model (severe autoimmune diabetes – SAID, severe insulin-deficient diabetes – SIDD, severe insulin-resistant diabetes – SIRD, mild obesity-related diabetes – MOD, mild age-related diabetes – MARD) addresses this gap by stratifying patients based on pathophysiology, enabling targeted therapies [4].

This review examines the clinical implications of a model paradigm for diabetes classification, based on previous studies. The model aims to reduce complications and improve treatment outcomes by combining clinical data from different geographic locations.

Methodology

This review has been conducted through the last 15 years utilizing PubMed, Google Scholar, and Web of Science. “Diabetes Clusters,” “SAID,” “SIDD,” “SIRD,” “MOD,” “MARD,” and “personalized treatment” were the search phrases used. The criteria for inclusion aimed at concentrating on the classification of diabetes and its traditional models versus the

newly proposed classification system based on five groups. Exclusion criteria were applied to remove studies with small sample sizes, non-randomized designs, or those lacking clarity in the categorization of diabetes subtypes. Studies from Scandinavian, Asian, and African cohorts were prioritized to evaluate the model’s applicability across ethnicities, addressing potential biases in cluster prevalence.

Old classification of diabetes

Diabetes mellitus is traditionally divided into a number of types according to insulin dependency and etiology. These include insulin-dependent diabetes (T1D), “non-insulin dependent” diabetes (T2D), gestational diabetes mellitus, and other forms [5]. The forms that stem from secondary diabetes, such as those caused by pancreatic disorders, medication and chemical disorders, or hormonal imbalances, and monogenic diabetic syndromes like neonatal diabetes as well as maturity-onset diabetes of the young (MODY) are included [6].

The old classification of diabetes has weaknesses in pathogenesis, treatment, and diagnosis. The heterogeneity of patient responses to treatment makes this classification insufficient. So, this review argues for further classification steps by providing examples of situations that do not conform to traditional classification.

Characteristics of New Diabetes Clusters (table 1)

Measuring fasting C-peptide and GADA is the initial step in classifying diabetes. In step two, HOMA2-IR and HOMA2- β are calculated using the following formulas:

$$\text{HOMA2-IR} = \text{fasting insulin} \times \text{fasting glucose} / 22.5;$$

$$\text{HOMA2-IR} = 22.5 \times \text{fasting insulin} \times \text{fasting glucose};$$

$$\text{HOMA2-}\beta = 20 \times \text{fasting insulin} / (\text{fasting glucose} - 3.5);$$

$$\text{HOMA2-}\beta = \text{fasting glucose} - 3.520 \times \text{fasting insulin}.$$

Finding the patient's age and BMI upon diagnosis is the third stage [4]. According to E. Ahlqvist et al. [2], there are

New diabetes Cluster profiles									
Cluster	%	Age at diagnosis	BMI	HbA1c	HOMA-IR	HOMA2- β	GADA	Complications	
SAID	6	Low age	Low	Very high	High	Low	Positive	Ketoacidosis Retinopathy Kidney diseases	
SIDD*	18	Low age	Low	Very high	High but lower than SIRD	Low	Negative	Ketoacidosis Retinopathy Neuropathy Cardiovascular diseases Erectile dysfunction	
SIRD	15	High age	High	Normal	Very high	Low (but higher than SAID & SIDD)	Negative	Neuropathy Fatty liver Nephropathy Cardiovascular diseases Erectile dysfunction	
MOD	22	High age	Very high	Normal	High but lower than SIRD	Normal	Negative	Retinopathy	
MARD**	39	Very high age	Normal	Normal	Normal	Normal	Negative	Low risk of complication but kidney and cardiovascular diseases may occur	

*SIDD is similar to SAID but without GADA. **MARD is similar to MOD, but the MOD is characterized by a high BMI (obesity), while MARD has a higher age at diagnosis.

five subgroups or clusters of diabetes: MOD, MARD, SIDD, SIRD, and SAID.

Cluster 1: severe autoimmune diabetes (SAID)

This kind of diabetes is marked by being diagnosed at a young age (early-onset diabetes), having a low BMI, very high HbA1c (indicating poor metabolic control), high insulin resistance (high HOMA-IR), high β -cell dysfunction (low HOMA₂- β), and GADA positive [2, 4].

Approximately 6% of adults belong to this cluster. Studies have indicated that up to 7% of patients in GADA-negative clusters have antibodies against islet cells and/or insulin, suggesting that testing for additional autoantibodies may increase the prevalence of this Cluster [7].

Both T1D and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) have certain characteristics in common with SAID. The existence of blood autoantibodies against pancreatic tissues, which can be utilized as a diagnostic marker, is a characteristic shared by T1D and LADA. The patient will eventually need insulin therapy to control blood glucose levels if these antibodies are detected [8].

Cluster 2: severe insulin-deficient diabetes (SIDD)

This form of diabetes is identified by low age at diagnosis (early-onset diabetes), low BMI, very high HbA1c, high insulin resistance (HOMA-IR is high but lower than in SIRD), high β -cell dysfunction (low HOMA₂- β), and GADA negative. Around 18% of adult individuals fall into this Cluster, sharing similar characteristics with SAID but without the involvement of the immune system as the underlying cause of their condition [2, 4].

Because of their extremely high HbA1c levels at diagnosis, SAID and SIDD are more directly linked to the risk of ketoacidosis [2]. Diabetic sensorimotor polyneuropathy and cardiac autonomic neuropathy were also more common in SIDD patients upon diagnosis. According to these results, early, intense therapy, regular monitoring for complications, and sensitive diagnostic techniques for early diagnosis would all be beneficial for people with SIDD [7].

The greatest levels of liver fat and NAFLD-related markers, such as the fatty liver index, AST-to-platelet ratio index, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis scores, were also found in SIRD patients [7]. Also, people with SIDD and SIRD are known to have a high prevalence of erectile dysfunction [9].

Cluster 3: severe insulin-resistant diabetes (SIRD)

This type of diabetes is marked by high age at diagnosis (late-onset diabetes), a high BMI (overweight to obese), normal HbA1c, very high insulin resistance (very high HOMA-IR), high β -cell dysfunction (low HOMA₂- β , but higher than SAID & SIDD), and GADA negative [2, 4]. In SIRD, β -cell function is less impaired, and HbA1c levels are lower compared to SAID and SIDD. This Cluster represents about 15% of adult individuals [10].

According to studies, between 10% and 20% of diabetics exhibit objective neuropathy symptoms, and the prevalence rises as the condition worsens. In comparison to other diabetes clusters, diabetes-related neuropathy was most prevalent in the SIRD subgroup with short-term diabetes (n=3455) and was comparable across all subgroups

with long-term diabetes (n=5580) [11]. According to E. Ahlqvist et al. [2], diabetes-related nephropathy was more common in the SIRD subgroup with short-term diabetes than in other diabetes clusters, although it was more common in the long-term diabetes SAID, MARD, and MOD subgroups than in SIDD and SIRD. Among participants with both short-term (n=3418) and long-term (n=5502) diabetes, chronic kidney disease was most common in the SAID, SIRD, and MARD subgroups [11]. SIRD had a significantly increased risk of kidney complications, emphasizing the link between insulin resistance and kidney disease. Insulin resistance has been associated with higher salt sensitivity, glomerular hypertension, hyperfiltration, and declining kidney function, all of which are hallmarks of diabetes-related nephropathy [12].

Cluster 4: mild obesity-related diabetes (MOD)

This kind of diabetes is associated with high age at diagnosis (late-onset diabetes), high BMI (obesity), normal HbA1c, high insulin resistance (high HOMA-IR but lower than SIRD), normal β -cell dysfunction (normal HOMA-Beta), and GADA negative. About 22% of cases fall into this category, and it is thought to be linked to obesity [2, 4].

Cluster 5: mild age-related diabetes (MARD)

This type of diabetes is characterized by a very high age at diagnosis (late-onset diabetes), normal insulin resistance (normal HOMA-IR), normal β -cell function (normal HOMA-Beta), normal BMI, normal HbA1c, and GADA negative. The difference between MOD and MARD is primarily based on the age at diagnosis and BMI; MOD is characterized by a high BMI (obesity), while MARD is diagnosed at a later age [2, 4]. This Cluster is the most common form of diabetes, accounting for 39% of cases, and carries the lowest risk of diabetic complications [10].

The E. Ahlqvist et al. [2] research (Scandinavian cohorts) found that those with high BMIs were more likely to have SIRD. According to further research in Asian populations [6], South Asians had a greater prevalence of SIRD, which was linked to an increased risk of NAFLD. The increased frequency of MOD in African cohorts is probably caused by inequalities in adiposity. While the Scandinavian clusters were replicated in some populations [13, 14] in others they could not be fully replicated [6, 15]. Depending on age and sex, SIDD, SIRD, and MARD were associated with a higher risk of cardiovascular events, coronary events, and stroke [16].

Clinical advantages of clustering of diabetes

While Scandinavian cohorts validated the original clusters, Asian studies [6] identified higher SIRD prevalence linked to NAFLD, underscoring the need for region-specific adaptations. Understanding diabetes's various forms and Clusters is a crucial first step in understanding its causes. This new classification helps:

- 1) improved reclassification based on clinical and metabolic profiles [2];
- 2) enhanced understanding of Cluster-specific pathophysiology [4];
- 3) better prediction of complications (e.g., nephropathy, cardiovascular disease) [17];

4) personalized treatment strategies aligned with Cluster characteristics [6].

Clustering can help predict complications from diabetes and inform treatment decisions, ultimately lessening the impact of the disease. To implement this approach, we need standardized diagnostic tests and effective treatment algorithms, which calls for a well-defined plan [6]. The five-cluster diabetes model encounters several challenges in practical use, such as technical and infrastructure issues, necessitating specialized diagnostic tools, uniform protocols, and extensive training [4]. The cost and availability of diagnostic procedures and treatments may limit the application of this paradigm, which might strain healthcare organizations' finances [6]. Therefore, a comprehensive assessment of cost-effectiveness is essential to provide fair access to treatment and successful integration.

Treatment strategies

The first-line treatment for regulating blood glucose levels in people with SIRD, MARD, and MOD is metformin. Metformin is a biguanide, an oral drug that helps stop the liver from producing too much glucose, decreases intestinal absorption of glucose, and improves the body's reaction to insulin [18].

Metformin is favored as the initial treatment option due to its effectiveness and strong supporting evidence, including a reduced risk of major cardiovascular events as demonstrated in the United Kingdom Prospective Diabetes Study [19].

If metformin alone doesn't sufficiently manage a patient's blood sugar, if metformin isn't suitable due to contraindications or if specific patient characteristics necessitate additional treatment, several non-insulin second-line medications are available. These include sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4is), and sulfonylureas [10].

SGLT2is directly targets SGLT2, a protein responsible for absorbing filtered glucose in the kidney's proximal convoluted tubules. Inhibiting SGLT2 leads to glucosuria, resulting in reduced HbA1c levels by 0.6–0.9% and fasting glucose by 1.1–1.9 mmol/L compared to a placebo. SGLT2 is also associated with weight loss and lower blood pressure [20]. Moreover, they have positive effects on cardiovascular death, heart failure, and the progression of chronic kidney disease [21]. Several studies indicate that treatment with SGLT2is improves the sensitivity of β -cells to glucose. For instance, E. Ferrannini et al. [22] reported a 25% increase in β -cell glucose sensitivity after just 48 hours of SGLT2is treatment in patients with T2D who were either treatment-naïve or on metformin. Additionally, SGLT2is can enhance insulin sensitivity by reducing plasma glucose levels and body weight [20].

GLP-1 is a hormone produced by the intestine's L-cells in response to food intake, particularly meals rich in fat and carbohydrates. This hormone aids in regulating glucose levels through various mechanisms, including glucose-dependent insulin secretion, reduced food intake, weight loss, and lowered glucagon levels. C. Anholm et al. [23] found that a 12-week regimen of metformin combined with GLP-1RA significantly improved β -cell function, as measured by the disposition index, compared to a metformin-only or

placebo group in a randomized, double-blind crossover trial. Furthermore, the impact of GLP-1RAs on body weight may explain their positive effects on hepatic and peripheral insulin sensitivity, as observed in other studies [24].

DPP-4is belongs to a class of glucose-lowering drugs that inhibit the enzyme DPP-4, which is found on the surface of various cells, including adipocytes, kidneys, the liver, and the small intestine. DPP-4is increases insulin secretion and decreases glucagon secretion [25].

Due to their overlapping mechanisms of action, it is not advisable to use GLP-1RAs and DPP-4is in combination, as both medications increase circulating GLP-1 levels and they are unlikely to exhibit greater efficacy when used together [10]. However, the final choice of treatment for T2D patients should also consider other diabetes-related factors. For instance, in the presence of cardiovascular disease, GLP-1RAs or SGLT2is are preferred options without regard to specific subgroups. Other factors such as the presence of kidney disease, the importance of weight loss alongside lifestyle changes, patient age, preferences, and potential side effects should also be taken into account [26].

Treatment of SAID is similar to those with T1D and LADA requires early introduction of insulin supplementation. SIDD Cluster requires early introduction of insulin supplementation, but they also take oral medications [27]. They could benefit from most of the current second-line anti-diabetic treatments. Since the SIDD group is associated with a lower BMI, there is also no preferred type of medication for those patients to correct body weight. SIDD may also benefit from DPP4is or, when cost is a major issue, a sulfonylurea [10].

Patients with SIRD may benefit most from treatments that promote weight loss and improve insulin sensitivity, such as SGLT2is or GLP-1RAs. These treatments may help enhance insulin sensitivity and lead to significant reductions in body weight, while also addressing the risk of cardiovascular disease or nephropathy. If safety and efficacy are established, new insulin sensitizers (e.g., peroxisome proliferator-activated receptor agonists) or anti-inflammatory drugs could also provide targeted treatment for SIRD [27]. Pioglitazone treatment is effective in improving insulin sensitivity and reducing NAFLD but should be considered only when no other treatment options are available due to the well-known side effects of weight gain and other adverse effects associated with pioglitazone use. DPP-4is do not seem to play a therapeutic role in this group as they have no established effects on insulin sensitivity, weight reduction, or NAFLD [10].

Lifestyle modifications, weight loss, increased physical activity, and metformin may suffice as the sole therapy for individuals with mild cases of MARD and MOD [28]. MOD patients might benefit most from GLP-1RAs and SGLT2is because both medications substantially reduce body weight. The use of pioglitazone should be avoided in this group due to its association with weight gain [29].

For patients with MARD, sulfonylureas and DPP-4is could be viable additional therapies if metformin alone cannot adequately control blood sugar levels. While sulfonylureas do not impact insulin sensitivity, they can initially enhance β -cell function [29]. However, SGLT2is and GLP-1RAs may also be options for patients with established end-organ diseases such as cardiovascular disease and reduced

kidney function. Since this population tends to be older, decisions regarding additional treatment should be made thoughtfully, taking into consideration the potential side effects associated with each medication type [10]. On the other hand, individuals with MARD should receive treatments that do not lead to weight loss and sarcopenia, such as protein-balanced diets and moderate resistance training [27].

Lastly, each subtype requires a different course of treatment due to its unique pathophysiology. The broad use of this new classification system in diabetes care will depend on pragmatic factors like customized treatment plans and suitable diagnostic equipment. The implementation of cluster-specific therapies is limited by the high cost of diagnostic tools (such GADA testing) and the need for clinical training, even when there are promising therapy alternatives.

Ensuring that policy efforts may be implemented globally requires equitable access [4, 6].

Conclusion and future directions

The five-Cluster model is a precision medicine framework that helps physicians choose diabetic treatments and anticipate problems. It advocates for health policies incorporating cluster-based diabetes treatment into standard care. However, more study is needed to validate this strategy across age and ethnic groups and assess its long-term impacts on reducing diabetes-related complications.

Authors contributions. The author contributed to the review conception and design, Material preparation, data collection, writing of original draft, editing, and reviewing. Declaration of interest statement. There are no competing interests.

Fund. No specific funding agency grant was provided for this research. The authors did not receive any funding to assist in this work. No funding was received for this study.

Литература / References

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract* 2022;(183):109-19.
2. Ahlvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):361-9.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: 2021. *Diabetes Care* 2021;44(1):S133-S167.
4. Ahlvist E, Prasad R, Groop L. Clusters of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes* 2020;(69):2086-93.
5. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical report Series 646. Geneva: World Health Organization, 1980.
6. Anjana R, Pradeepa R, Unnikrishnan R et al. New and unique clusters of type 2 diabetes identified in Indians. *J Assoc Physicians India* 2021;69:58-61.
7. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;(7):684-94.
8. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;(13):674-86.
9. Maalmi H, Herder C, Strassburger K et al. Biomarkers of inflammation and glomerular filtration rate in individuals with recent-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):e4370-e4381.
10. Veeen A, Erazo-Tapia E, Oscarsson J, Schrauben P. Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised diabetes treatment? *Mol Metab* 2021;(46):101158.
11. Landgraf W, Bigot G, Hess S et al. Distribution and characteristics of newly-defined subgroups of type 2 diabetes in randomised clinical trials: Post hoc cluster assignment analysis of over 12,000 study participants. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;(190):110012.
12. Gnudi L, Coward RJ, Long DA. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(11):820-30.
13. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Vargas-Vazquez A et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;(8):e001550.
14. Duarte V, Ivo C, Vermessimo D et al. Novel Clusters of Adult-Onset Diabetes in a Portuguese Population. *Austin J Endocrinol Diabetes* 2020;(7):1076.
15. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;(7):9-11.
16. Zhu J, Yu X, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;(8):192-205.
17. Gan S, Dawed AY, Donnelly LA et al. Efficacy of Modern Diabetes Treatments DPP-4i, SGLT-2i, and GLP-1RA in White and Asian Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2020;(43):1948-57.
18. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577-85.
19. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;(352):837-53.
20. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8):783-94.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380(4):347-57.
22. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124(2):499-508.
23. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR et al. Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(6):850-7.
24. Vilboll T, Christensen M, Junker AE et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;(344):d7771.
25. Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2011;123(6):189-201.
26. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020;63(10):2040-8.
27. Tanabe H, Saito H, Kudo A et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med* 2020;9(7):2083.
28. Dennis JM, Shields BM, Henley WE et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(6):442-51.
29. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022;(65):1770-81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Khaled A. Abdel-Sater – Faculty of Dentistry, Mutah University. E-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo; ORCID: 0000-0001-9357-4983

Поступила в редакцию: 12.02.2025

Поступила после рецензирования: 19.02.2025

Принята к публикации: 27.02.2025

Received: 12.02.2025

Revised: 19.02.2025

Accepted: 27.02.2025



Важность самоконтроля гликемии у мультиморбидных пациентов с сахарным диабетом

В.В. Голошубина[✉], Д.И. Трухан, Д.С. Иванова

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

[✉]vikulka03@mail.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. СД является особым заболеванием, на фоне которого в последние десятилетия отмечается рост мультиморбидной/коморбидной патологии. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что мультиморбидная патология ухудшает течение СД, в свою очередь, СД также оказывает отрицательное влияние на сопутствующую/сочетанную патологию. Проявления сопутствующих/сочетанных заболеваний искажают клиническое течение и вызывают осложнения СД, создают определенные трудности в его диагностике и лечении. Самоконтроль уровня глюкозы в крови является важным условием для оптимизации сахароснижающей терапии пациентов с СД, особенно для тех, кто находится на инсулиновой терапии, или тех, кто использует пероральные сахароснижающие препараты, которые могут вызывать гипогликемию. Пациенты, регулярно проводящие самоконтроль глюкозы, имеют лучший контроль заболевания за счет активного участия в лечении и коррекции образа жизни, а также имеют возможность своевременной коррекции терапии лечащим врачом по мере необходимости. Важное значение приобретает оценка вариабельности гликемии как независимого фактора риска развития тяжелых гипогликемических состояний, диабетической микро- и макроangiопатии. Представляет интерес возможность оценки вариабельности гликемии посредством проведения структурированного самоконтроля гликемии с последующей статистической обработкой полученных данных. В обзоре рассмотрены коморбидность/мультиморбидность СД с некоторыми заболеваниями и состояниями, при которых для контроля гликемии целесообразно проведение структурированного самоконтроля гликемии. Важным аспектом технического воздействия на приверженность пациентов самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникативной связи пациента и врача, в частности наличие возможности контакта дистанционно через компьютер и мобильный телефон. В заключение рассмотрены возможности глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One).

Ключевые слова: сахарный диабет, коморбидность, мультиморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания пародонта, ингибиторы протонной помпы, пост-COVID-синдром, контроль уровня гликемии, самоконтроль, глюкометры Contour, глюкометр Contour Plus One.

Для цитирования: Голошубина В.В., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Важность самоконтроля гликемии у мультиморбидных пациентов с сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 77–82. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00622

The importance of self-control of glycemia in multimorbid patients with diabetes mellitus

Victoria V. Goloshubina[✉], Dmitry I. Trukhan, Darya S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[✉]vikulka03@mail.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, which is the result of impaired insulin secretion, the action of insulin, or both of these factors. DM is a special disease, against the background of which there has been an increase in multimorbid/comorbid pathology in recent decades. Numerous studies have demonstrated that multimorbid pathology worsens the course of DM, in turn, DM also has a negative effect on concomitant/combined pathology. Manifestations of concomitant/combined diseases distort the clinical course and complications of DM, and create certain difficulties in its diagnosis and treatment. Self-monitoring of blood glucose levels is an important condition for optimizing hypoglycemic therapy in patients with diabetes, especially for those who are on insulin therapy or those who use oral hypoglycemic drugs that can cause hypoglycemia. Patients who regularly perform glucose self-monitoring have better glycemic control due to their active participation in treatment and lifestyle correction, as well as the possibility of timely correction of therapy by the attending physician as needed. It is important to assess the variability of glycemia as an independent risk factor for the development of severe hypoglycemic conditions, diabetic micro- and macroangiopathy. It is of interest to assess the variability of glycemia through structured self-monitoring of glycemia followed by statistical processing of the data obtained. The review examines the comorbidity/multimorbidity of DM with certain diseases and conditions in which it is advisable to conduct structured self-monitoring of glycemia in order to control glycemia. An important aspect of the technical impact on patients' commitment to self-control and DM therapy is the availability of convenient communication between the patient and the doctor, in particular, the possibility of remote contact via computer and mobile phone. In conclusion, the possibilities of the new model of the Contour range of glucose meters, the Contour Plus One glucose meter, are considered.

Keywords: diabetes mellitus, comorbidity, multimorbidity, cardiovascular diseases, periodontal diseases, proton pump inhibitors, post-COVID syndrome, glycemic control, self-monitoring, Contour glucose meters, Contour Plus One glucose meter.

For citation: Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Ivanova D.S. The importance of self-control of glycemia in multimorbid patients with diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 77–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00622

В реальной клинической практике отмечается существенный рост случаев, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания, часто присутствует сопутствующая или сочетанная патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) и «коморбидность» (при наличии патогенетической связи). В последние годы все чаще применяется объединяющий эти понятия термин «мультиморбидность» (полиморбидность + коморбидность), который включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами и синдромами/симптомами [2, 3].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности относятся:

- 1) единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней;
- 2) анатомическая близость пораженных болезнями органов;
- 3) временная причинно-следственная связь между болезнями;
- 4) одна болезнь как осложнение другой;
- 5) ятрогенная – болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [4, 5].

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [6].

Общая численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в настоящее время число больных СД в мире составляет 537 млн, и при этом прогнозируется, что к 2045 г. СД будут страдать уже 784 млн человек [7]. В Российской федеральном

регистре больных СД [8] на 17.04.2025 зарегистрированы 5 526 746 больных, из них 5 103 702 (92,3%) составляют пациенты с СД 2-го типа (СД 2). Однако эти данные недооценивают реальное число пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION свидетельствуют, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 [9], что соответствует данным IDF, согласно которым у одного из двух взрослых СД 2 не диагностирован [7]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации составляет не менее 10 млн человек (примерно 7% населения) [10].

СД – особое заболевание, на фоне которого в последние десятилетия отмечается рост мультиморбидной патологии. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что мультиморбидная патология ухудшает течение СД, в свою очередь, СД также оказывает отрицательное влияние на сопутствующую/сочетанную патологию [11]. Проявления сопутствующих/сочетанных заболеваний искажают клиническое течение и осложнения СД, создают определенные трудности в его диагностике и лечении [11, 12].

Самоконтроль гликемии

Самоконтроль уровня глюкозы в крови является важным условием для оптимизации сахароснижающей терапии пациентов с СД, особенно для тех, кто находится на инсулинотерапии, или тех, кто использует пероральные сахароснижающие препараты, которые могут вызывать гипогликемию [13–15].

Независимо от вида получаемой терапии пациенты с СД 2 (в первую очередь находящиеся на инсулинотерапии или использующие пероральные сахароснижающие препараты, которые могут вызывать гипогликемию), регулярно проводящие самоконтроль гликемии (СКГ), имеют лучший контроль заболевания за счет активного участия в лечении и коррекции образа жизни, а также имеют возможность своевременной коррекции терапии лечащим врачом по мере необходимости [16–18].

Рекомендуемая частота контроля гликемии в зависимости от типа диабета отражена в международных и национальных руководствах по лечению диабета. Так,

Частота СКГ у больных СД [19]

Rate of blood glucose self-monitoring in patients with DM [19]

Тип СД, вид терапии	Частота самоконтроля
СД 1	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
СД 2: 1) в дебюте заболевания; 2) при недостижении целевых уровней гликемического контроля; 3) на интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
СД 2, пероральная сахароснижающая терапия и/или лечение агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и/или базальным инсулином	Не менее 1 раза в сутки в разное время +1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю, возможно уменьшение частоты
СД 2, на готовых смесях инсулина	Не менее 1 раза в сутки в разное время +1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2, на диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток

отечественные Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД [19] пациентам с СД 1-го типа (СД 1) без осложнений рекомендуют проводить СКГ не менее 4 раз в сутки, а пациентам с СД 2 – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена (см. таблицу).

В последнее время приобретает важное значение оценка вариабельности гликемии как независимого фактора риска развития тяжелых гипогликемических состояний, диабетической микро- и макроангиопатии [20–22].

Для оценки вариабельности гликемии требуется проведение непрерывного мониторинга гликемии [23]. Представляет интерес возможность оценки вариабельности гликемии посредством проведения структурированного СКГ с последующей статистической обработкой полученных данных [24, 25].

Структурированный СКГ – метод контроля уровня глюкозы в крови, который выстраивает результаты вокруг главных влияющих на них событий, например, основных приемов пищи [26, 27]. Применение структурированного СКГ позволяет врачу быстро оценить состояние углеводного обмена у пациента, выявить проблемные периоды дня, сформировать индивидуальные рекомендации по дальнейшему лечению [18, 28], а также дает возможность пациенту в короткие сроки оценить состояние углеводного обмена, сделать вывод о необходимости изменений в лечении, а также наглядно увидеть воздействие разных событий (физическая активность, соблюдение диетических рекомендаций и др.) на уровень гликемии [29]. В исследованиях с использованием структурированного СКГ продемонстрировано улучшение гликемического контроля по сравнению с неструктурированным [30, 31]. Структурированный СКГ является неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с СД 2, позволяет управлять заболеванием более эффективно и препятствовать развитию острых и хронических осложнений [25, 32].

Уровень глицированного гемоглобина (НbA1c) рассматривается в качестве «золотого стандарта» для мониторинга гликемического контроля и служит предиктором риска развития осложнений, связанных с СД. Однако НbA1c не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы, поэтому самоконтроль уровня глюкозы в крови является важным инструментом контроля гликемии, особенно у коморбидных/мультиморбидных пациентов.

Рассмотрим коморбидность/мультиморбидность СД с некоторыми заболеваниями и состояниями, при которых для контроля гликемии целесообразно проведение структурированного СКГ.

Коморбидность СД и сердечно-сосудистых заболеваний

Существует четкая конкретная двунаправленная связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [12, 33]. Известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета

[34]. Треть пациентов с ишемической болезнью сердца страдают СД [35], а у остальных 70% СД или ранние нарушения углеводного обмена впервые выявляются при проведении перорального глюкозотолерантного теста [36, 37]. Непосредственно ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности пациентов с СД, независимо от пола. Кроме того, при СД имеется высокий риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевой острый инфаркт миокарда, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии [38].

Многочисленными международными клиническими исследованиями убедительно продемонстрировано, что улучшение гликемического контроля обусловливает значимое снижение риска поздних макро- и микрососудистых осложнений СД [6, 35, 38, 39].

Одним из значимых факторов развития сосудистых осложнений СД является гипергликемия, которая вне зависимости от других общепринятых факторов риска вдвое увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии [40]. Хроническая гипергликемия приводит к нарушению реологических свойств крови, нарушению проницаемости и атеротромботическим поражениям [41]. Гипогликемия – значимый фактор риска смерти пациента с СД от ССЗ [42]. По данным крупных исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT и ряда других, частота гипогликемических состояний составляла от 0,7 до 16% в зависимости от вида терапии [6, 35, 38, 39]. Независимо от тяжести гипогликемические состояния приводят к развитию сердечно-сосудистых катастроф, увеличению частоты госпитализаций и затрат на лечение СД, снижению качества жизни больных, увеличению массы тела, развитию когнитивного дефицита и/или деменции, судорожного синдрома, а также способствуют увеличению риска травматизма [43].

Вариабельность гликемии натощак определяет сердечно-сосудистую смертность больных СД 2 (относительный риск – ОР смерти от сердечно-сосудистых событий составил 2,4, 95% доверительный интервал – ДИ 1,28–4,53) у пациентов с максимальными значениями вариабельности [20]. Достижение стабильности уровня глюкозы может стать дополнительной терапевтической целью курации этой категории пациентов СД [44], а низкая вариабельность гликемии оценивается в настоящее время как дополнительный целевой показатель [20].

В Евразийских рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ у больных с диабетом и преддиабетом рекомендован ранний, эффективный и строгий контроль уровня глюкозы крови пациентам с ишемической болезнью сердца для предотвращения развития гипергликемии и повышения уровня НbA1c. Строгий самоконтроль или непрерывный мониторинг глюкозы крови могут быть рекомендованы для достижения оптимального контроля гликемии (и ее вариабельности) с целью снижения риска микро- и макроваскулярных осложнений [35].

Коморбидность СД и заболеваний пародонта

Признаки хронического воспаления десен (гингивит, пародонтит) отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [45]. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых. Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, которые позволяют рассматривать патологию пародонта в качестве одного из основных осложнений СД [46]. Эпидемиологические исследования и метаанализы последнего десятилетия свидетельствуют о наличии двунаправленной связи между СД и заболеваниями пародонта [45]. Так, в немецком систематическом обзоре и метаанализе 15 когортных исследований суммарный ОР для развития СД составил 1,26 (95% ДИ 1,12–1,41; выявленные случаи СД – 114 361 из 427 620 пациентов) при сравнении лиц с пародонтитом и лиц без пародонтита [47]. Суммарный ОР развития патологии пародонта составил 1,24 (95% ДИ 1,13–1,37; выявленные случаи пародонтита составили >22 500 пациентов из 295 804 пациентов) при сравнении лиц с СД и лиц без СД.

В обзоре австралийских ученых [48] отмечено, что в 14 исследованиях сообщалось о повышенном риске диабетических осложнений, включая микрососудистые, макрососудистые заболевания и смерть, при наличии заболеваний пародонта. Сообщалось о более высоком риске диабетической ретинопатии (95% ДИ 2,8–8,7), нейропатии (95% ДИ 3,2–6,6), нефропатии (95% ДИ 1,9–8,5), сердечно-сосудистых осложнений (95% ДИ 1,28–17,7) и смертности (95% ДИ 2,3–8,5) у пациентов с СД и пародонтитом по сравнению с пациентами с СД, у которых нет пародонтита.

Плохой гликемический контроль способствует ухудшению состояния пародонта [49]. Наличие СД 2 значительно снижает эффективность нехирургического лечения пародонтита по сравнению с лицами без СД [50]. В то же время пародонтальная терапия может улучшить гликемический контроль у людей с СД, особенно у тех, у кого уровень HbA1c ≥ 7,0%. Так, в японском исследовании [51] пациенты с СД 2 с исходным уровнем HbA1c 7,0–7,9%, получавшие пародонтальную терапию, демонстрировали значительно лучший гликемический профиль по сравнению с участниками, не посещавшими стоматолога (-0,094, 95% ДИ -0,181 – -0,007). Самоконтроль уровня глюкозы в крови является необходимым инструментом контроля гликемии у пациентов с заболеваниями пародонта и СД, особенно при обострении пародонтита и проведении соответствующей пародонтальной терапии [45].

СД и длительный прием ингибиторов протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) не только являются эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний, но и относятся к числу «популярных» препаратов у пациентов. Анализ на-

значений ИПП в Европе [52] и США [53] показал, что примерно 1/2 рецептов на ИПП/случаев применения ИПП оказались не соответствующими показаниям. Четких определений долгосрочной терапии ИПП нет. По мнению экспертов [54], долгосрочной терапией ИПП принято считать их использование более 4 нед при явленной болезни или функциональной диспепсии, и более 8 нед при ГЭРБ.

В последние 5 лет появился ряд публикаций, указывающих на связь длительного применения ИПП с риском развития СД. Так, проведенный проспективный анализ 204 689 участников, не страдающих диабетом, из трех когортных исследований выявил 10 105 случаев диабета за 2 127 471 человеко-лет наблюдения. У постоянно принимавших ИПП отношение рисков (HR) диабета было на 24% выше, чем у не принимавших ИПП (HR 1,24, 95% ДИ 1,17–1,31). Риск диабета увеличивался с продолжительностью использования ИПП. Полностью скорректированное HR составило 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19) для участников, которые принимали ИПП в течение >0–2 лет, и 1,26 (95% ДИ 1,18–1,35) для участников, которые принимали ИПП в течение >2 лет, по сравнению с не принимавшими [55].

В итальянском исследовании «случай–контроль» (777 420 пациентов, впервые принимавших ИПП) данные 50 535 человек с диагнозом СД были сопоставлены с равным числом лиц из контрольной группы [56]. По сравнению с пациентами, принимавшими ИПП менее 8 нед, у пациентов, которые принимали ИПП в течение от 8 нед до 6 мес (отношение шансов – ОШ 1,19, 95% ДИ 1,15–1,24), от 6 мес до 2 лет (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,38–1,49) и более 2 лет (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,49–1,64), наблюдалась более высокие шансы развития СД.

В тайваньском общенациональном исследовании «случай–контроль» (20 940 пациентов с СД 2) выявлен дозозависимый повышенный риск СД 2 у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, принимающих высокие дозы ИПП по сравнению с низкими дозами ИПП [57]. Анализ подгрупп отдельных ИПП показал, что пантопразол (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,07–1,21), лансопразол (ОШ 1,08, 95% ДИ 1,03–1,12) и омепразол (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,06–1,16) повышают риск развития СД 2.

В проспективном когортном нидерландском исследовании [58] установлено, что текущее использование ИПП было связано с повышенным риском возникновения СД (HR 1,69, 95% ДИ 1,36–2,10). Эффект зависел от дозы, причем самый высокий риск (HR 1,88, 95% ДИ 1,29–2,75) наблюдался у лиц, принимавших более одной определенной в инструкции суточной дозы.

В метаанализ китайских ученых вошли 9 исследований с общим числом участников 867 185 человек [59]. Результаты показали, что применение ИПП увеличивает риск развития СД (HR 1,23, 95% ДИ 1,05–1,43). В индийском систематическом обзоре (12 исследований, 1 264 816 участников) и последующем метаанализе [60] показано, что хроническое применение ИПП имеет значительную связь с риском заболеваемости

мости СД 2 (ОР 2,44; 95% ДИ 1,31–4,54; I₂=99%, p<0,00001).

Авторы рекомендуют применять ИПП максимально короткий срок и не назначать ИПП лицам с высоким риском предиабета и лицам без убедительных показаний к применению ИПП, а при необходимости длительного применения ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями контролировать уровень глюкозы крови [60].

СД и пост-COVID-синдром

СД является одним из наиболее важных сопутствующих коморбидных заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) [61–63]. Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что, в зависимости от региона, 20–50% пациентов с COVID-19 имели СД [64]. Большинство проведенных исследований показало двукратное увеличение вероятности госпитализации и смертности при СД [65]. Осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы занимало важное место в период пандемии для пациентов с СД 1 и 2 [66].

СД после COVID-19 может быть как поздним осложнением инфекции SARS-CoV-2 [67], так и одним из возможных проявлений пост-COVID-синдрома [68–70]. Наличие СД является независимым фактором риска возникновения неврологических и кардиореспираторных симптомов [71]. Международная группа экспертов указывают на необходимость применения персонализированного подхода:

- 1) к скринингу пациентов с пост-COVID-синдромом на СД (глюкоза натощак и HbA1c) с дальнейшим СКГ;
- 2) к выявлению латентного диабета (с помощью глюкозотолерантного теста) у лиц, не страдающих диабетом, но с высоким показателем риска развития СД или множественными сопутствующими коморбидными заболеваниями [72].

Таким образом, в курации у коморбидных/мультиморбидных пациентов с СД важное значение имеет СКГ, который позволяет различать гипергликемию натощак, пре- и постпрандиальную гипергликемию, обнаруживать отклонения уровней глюкозы крови от индивидуальных целевых значений, вариабельность гликемии, выявлять и помогать в мониторинге разрешения гипогликемии, а также предоставлять пациентам немедленную обратную связь о влиянии выбора пищи, физической активности и приема лекарств на гликемический контроль [6, 19].

Выбор глюкометра для СКГ

СКГ возможен с помощью глюкометров, к которым предъявляются жесткие требования: он должен быть прост в использовании, удобен, быстро и достоверно измерять уровень глюкозы. К числу популярных и широко используемых на российском рынке медицинских изделий относятся глюкометры линейки Контур (Contour) [10, 12, 14, 15, 25, 32].

СКГ пациентам с СД необходимо проводить регулярно [32, 73] в соответствии с рекомендациями [19]. Важным аспектом увеличения приверженности пациентов самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникации врача и пациента. К современным методам дистанционного контроля симптомов СД и своевременного консультирования пациента относятся мобильным приложения, позволяющие как пациенту, так и врачу отслеживать не только уровень глюкозы, но также частоту сердечных сокращений, артериальное давление, физическую активность и качество сна.

Одной из моделей линейки глюкометров Контур является глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с русскоязычным приложением Контур Диабетис (Contour Diabetes), которое соединяется с глюкометром через технологию Bluetooth® и фиксирует измеренные показания уровня глюкозы в крови (в случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит варианты их устранения).

Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность в лабораторных и клинических условиях, превосходя требования к точности глюкометров стандарта ISO 15197:2013 [74]. Наличие технологии «Второй шанс» позволяет повторно измерить уровень глюкозы в крови с помощью той же тест-полоски в течение 60 с, если первого образца крови недостаточно. Функция «Умная подсветка» моментально информирует пациента, что измеренное показание уровня глюкозы в крови находится в пределах (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже (красный) целевого диапазона.

Данные, полученные при измерении уровня глюкозы глюкометром Контур Плюс Уан, сохраняются на облачном сервере Contour Cloud.

В мобильном приложении существует возможность добавления информации о физической нагрузке, типе питания, приеме лекарств, загружать фото блюд, оставлять примечания и голосовые заметки. Наличие функции «Мои тенденции» в приложении Контур Диабетис распознает 14 разных тенденций гликемии, что важно для структурирования пациентом СКГ, и позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни.

Настройки критически высоких и критически низких значений в приложении Контур Диабетис помогают во время заметить, когда результаты гликемии значительно выше или ниже нормы.

Таким образом, пациент может контролировать уровень гликемии самостоятельно, лучше понимать свое заболевание и самостоятельно оптимизировать управление диабетом, а также может сформировать отчет и отправить его специалисту по электронной почте. Пациенты высоко оценивают удобство использования глюкометра Контур Плюс Уан: понятность инструкций, простоту выполнения тестирования и понятные результаты измерений [73].

Возможности глюкометра Контур Плюс Уан и его приложения Контур Диабитис позволяют пациентам с СД решать целый ряд вопросов со своим лечащим врачом дистанционно.

Глюкометр Контур Плюс Уан для СКГ успешно используется не только у взрослых пациентов, но и в педиатрической [75, 76], а также в гериатрической практике [25], поскольку наличие функции «Удаленный контроль» дает возможность родителям детей с СД или родственникам пожилого пациента с СД просматривать результаты в приложении у себя на телефоне.

СКГ (как натощак, так и постпрандиально) не включен в контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения больных с предиабетом и СД 2 [77], вместе с тем большое внимание уделяется СКГ в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом при рассмотрении терапевтических целей, лечении, мониторинге, терапевтическом обучении пациентов с СД 1 и 2, и подчеркивается его важность для больных СД. Недостаточный СКГ является важным провоцирующим фактором развития острых осложнений СД.

Ежедневный СКГ с помощью портативных приборов (глюкометров) рекомендуется при беременности, диабете у детей и подростков, в послеоперационном периоде после метаболической (бариятрической) хирургии [19].

Заключение

Контроль/самоконтроль гликемии у больных СД и коморбидной/мультиморбидной патологией – важный компонент в профилактике прогрессирования СД и сопутствующих/сочетанных заболеваний. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможно без активного полноправного участия самого пациента в лечении СД. Подходы к управлению СД включают обязательное проведение СКГ с помощью современных приборов, точных и удобных для пациента, обладающих дополнительными возможностями, такими как, например, глюкометр Контур Плюс Уан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Голошибина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulkao3@mail.ru; ORCID: oooo-0003-1481-8842

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: oooo-0002-1597-1876

Иванова Даюя Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID oooo-0002-4145-7969

Поступила в редакцию: 15.04.2025

Поступила после рецензирования: 21.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Victoria V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: vikulkao3@mail.ru; ORCID: oooo-0003-1481-8842

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

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: oooo-0002-4145-7969

Received: 15.04.2025

Revised: 21.04.2025

Accepted: 15.05.2025



Оригинальная статья

Ранние биохимические маркеры и скрининг-диагностика гестационного сахарного диабета

Г.А. Ихтиярова^{✉1}, Г.К. Каримова¹, М.Р. Оразов², Н.О. Наврузова¹, Н.С. Нарзуллоева¹, Д.К. Розикова¹, И.Н. Костин²

¹ Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

[✉]ixtiyarova7272@mail.ru

Аннотация

Цель. Внедрение методов скрининга на основе клинико-лабораторных (биохимических, гормональных) и инструментальных маркеров в раннюю диагностику гестационного диабета.

Материал и методы. В исследование включены общеклинические, биохимические (D-димер, активированное частичное тромбо-пластиновое время – АЧТВ, кетон, гомоцистеин, глюкоза, креатинин, лактатдегидрогеназа, пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин), гормональные [лептин, С-пептид, 25(OH)D] методы корреляционного и статистического исследования.

Результаты. Показано, что близкие родственники беременных женщин с ГСД в анамнезе составили 58,2%, а беременные женщины с СД имели наследственный ГСД в 57,4% случаев. Количество гликированного гемоглобина, вводимого для диагностики ГСД, варьировалось в среднем от $9,36 \pm 0,36$ до $3,89 \pm 0,11$ нг/мл у беременных с ГСД и в контрольной группе. Учитывая эти изменения, мы смогли своевременно добавить D-димер, низкомолекулярные антикоагулянты АЧТВ для коррекции нарушений свертывания в системе контролируемого гемостаза и скорректировать их дозы на основе лептина и параметров гемостазиограммы в процессе мониторинга. В крови беременных с ГСД было обнаружено снижение концентрации витамина 25(OH)D в среднем до $24,7 \pm 0,43$ нг/мл, тогда как у здоровых женщин – $32,3 \pm 1,4$ нг/мл, и установлено, что уровень достоверности разницы между показателями в группе беременных с ГСД и в контрольной группе составил $p < 0,001$, т.е. почти в 2 раза меньше.

Заключение. Анализ полученных данных показывает, что клинико-анамнестические и лабораторные данные при ранней диагностике и скрининге ГСД играют большую роль в прогнозировании течения беременности и развития возможных осложнений.

Ключевые слова: лептин, С-пептид, беременные с сахарным диабетом, глюкоза в крови, 25(OH)D.

Для цитирования: Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К., Оразов М.Р., Наврузова Н.О., Нарзуллоева Н.С., Розикова Д.К., Костин И.Н. Ранние биохимические маркеры и скрининг-диагностика гестационного сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 83–88. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00617

Original Article

Early biochemical markers and screening diagnosis of gestational diabetes mellitus

Gulchekhra A. Ikhtiyarova^{✉1}, Gulrukh K. Karimova¹, Mekan R. Orazov², Nilufar O. Navruzova¹, Nargiza S. Narzulloeva¹, Dildora K. Rozikova¹, Igor N. Kostin²

¹ Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

[✉]ixtiyarova7272@mail.ru

Abstract

Aim. Implementation of screening methods based on clinical, laboratory (biochemical, hormonal) and instrumental markers in the early diagnosis of gestational diabetes.

Material and methods. The study included general clinical, biochemical (D-dimer, APTT, ketone, homocysteine, glucose, creatinine, LDH, OGTT, glycated hemoglobin), hormonal (leptin, C-peptide, 25(OH)D), correlation and statistical research methods.

Results. To the question, using the anamnesis collection method, whether diabetes mellitus was inherited in close relatives of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM), where cases of diabetes diagnosis were identified (58.2% of pregnant women with GDM in the anamnesis, 57.4% of patients with GDM). The amount of glycated hemoglobin introduced for the diagnosis of GDM varied on average from 9.36 ± 0.36 to 3.89 ± 0.11 ng/ml in pregnant women with GDM and in the control group. Taking these changes into account, we were able to timely add D-dimer, low-molecular anticoagulants APTT to correct coagulation disorders in the controlled hemostasis system and adjust their doses based on leptin and hemostasiogram parameters during monitoring. Studying the concentration of vitamin 25(OH)D in the blood of pregnant women with GDM, a decrease in its concentration was found on average to 24.7 ± 0.43 ng/ml, while in healthy women it was 32.3 ± 1.4 ng/ml, and it was established that the level of reliability of the difference between the indicators in the group of pregnant women with GDM and in the control group was $p < 0.001$, i.e. almost 2 times less.

Conclusion. The analysis of the obtained data shows that based on clinical and anamnestic data, laboratory indicators, it was proven that the results of the analysis in early diagnosis and screening of GDM play a large role in predicting the course of pregnancy and the development of possible complications.

Keywords: leptin, C-peptide, pregnant women with diabetes mellitus, blood glucose, 25(OH)D.

For citation: Ikhtiyarova G.A., Karimova G.K., Orazov M.R., Navruzova N.O., Narzulloeva N.S., Rozikova D.K., Kostin I.N. Early biochemical markers and screening diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 83–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00617

Актуальность

Гестационный сахарный диабет (ГСД) по всему миру стал глобальной проблемой среди беременных, особенно во время пандемии, и является одной из патологий, способствующих резкому увеличению акушерских и перинатальных осложнений и распространению заболевания в молодом возрасте [1].

Метаболизм на поздних сроках беременности в норме характеризуется увеличением эндогенной продукции глюкозы на 30% [2]. Для поддержания нормогликемии концентрация циркулирующей глюкозы натощак снижается во время беременности в основном за счет увеличения объема плазмы на ранних сроках беременности и усиления поглощения глюкозы на поздних сроках беременности фетоплacentарным комплексом [3]. В случае сбоя метаболической адаптации на любом сроке беременности, который проявляется такими нарушениями, как ухудшение поглощения глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, аномальный метаболизм аминокислот и липидов, снижение β-клеточного резерва поджелудочной железы, развивается ГСД [1, 4]. Любые формы гликемии при беременности, в том числе и ГСД, ассоциированы с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе в отношении ребенка (ожирение, метаболический синдром, аномальный метаболизм глюкозы) [5]. Однако механизмы, лежащие в основе этих рисков, остаются невыясненными. Было выдвинуто предположение, что у пациенток с ГСД уже в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности развиваются субклинические метаболические нарушения, что может привести к последующему внутриутробному программированию, когда метаболические фенотипы могут клинически проявляться только в более позднем возрасте [2].

Беременные с ГСД входят в группу высокого риска по нарушениям системы гемостаза и возможному развитию венозных тромбоэмболий [3]. В ходе последних исследований также было выявлено, что частота встречаемости ГСД была выше у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию и страдающих от ожирения и гиперкоагуляции [6]. Наибольшие значения D-димера, являющегося конечным продуктом деградации фибрина и характеризующего повышенный риск тромбообразования, наблюдались у беременных с ГСД.

Кроме того, в ряде исследований есть указания на ГСД с ранним началом, определяемым как ГСД, который может быть обнаружен до 24 нед беременности [6, 7], т.е. речь идет о женщинах с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности по сравнению с женщинами с ГСД, традиционно диагностируемым на 24–26-й неделе гестации [6]. Все это актуализирует необходимость диагностики гликемии на ранних сроках беременности и обосновывает поиск ранних информативных маркеров ГСД. Несмотря на то что патогенез ГСД до сих пор недостаточно изучен, метаболомика позволила по-новому взглянуть на ГСД и выявить потенциальные биомаркеры, связанные с заболеванием.

Системная биология открыла новую эру биологических и биомедицинских исследований и включает в себя геномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику. Впервые концепция метаболомики была предложена в 1999 г. (J.K. Nicholson и соавт.) [8]. Метаболомика – это качественный или количественный анализ большого количества низкомолекулярных метаболитов менее 1000 Да, которые являются промежуточными или конечными продуктами всех метаболических путей в живом организме. Таким образом, самое большое различие между метаболомикой и другими «омиксными» дисциплинами заключается в том, что она непосредственно отражает действия, которые происходят или уже происходили в организме, в то время как геномика, транскриптомика и протеомика объясняют возможные действия и процессы в организме [9]. Представляя собой конечные продукты обменных процессов, метаболиты могут отражать внутреннее физиологическое состояние организма, изменяющееся в ответ на факторы внешней среды [10]. Метаболическое профилирование является перспективным подходом для качественных и количественных исследований метаболитов клеток, биожидкостей и тканей [11]. В последние десятилетия метаболомика применяется в различных областях, включая диагностику и лечение заболеваний, выяснение метаболических путей, открытие биомаркеров и оценку безопасности лекарственных средств [12].

Также необходимо разработать модели для эффективного выявления женщин с ГСД, своевременного скрининга и методов профилактики, которые имеют особое значение при лечении ГСД и помогают улучшить показатели здоровья. У женщин, не страдающих диабетом, но с наличием риска ГСД, даже небольшое снижение уровня глюкозы может быть важным фактором для беременности и здоровья будущих поколений.

Цель исследования – внедрение методов скрининга на основе клинико-лабораторных (биохимических, гормональных) и инструментальных маркеров в раннюю диагностику ГСД.

Методы

В исследование включены общеклинические, биохимические (D-димер, активированное частичное тромбо-пластиновое время – АЧТВ, кетон, гомоцистеин, глюкоза, креатинин, лактатдегидрогеназа, пероральный глюкозотolerантный тест, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}), гормональные [лептин, С-пептид, 25(OH)D], методы корреляционного и статистического исследования.

Проанализированы клинико-анамнестические данные и показатели репродуктивного здоровья женщин с гипергликемией в крови. Стало известно, что из проанализированных данных 68 беременных с осложнениями ГСД всем диагноз был поставлен на основании клинико-анамнестических (ожирение, крупный плод, антенатальная гибель плода, многоводие, порок плода), инструментальных и диагностических данных (ультразвуковое исследование). У беременных в Бухар-

Рис. 1. Уровень заболеваемости ГСД в Бухарской и Навоийской областях (%).
Fig. 1. GDM incidence in Bukhara and Navoi regions (%).



Рис. 2. Показатели возраста беременных (%).
Fig. 2. Age of pregnant women (%).



ской и Навоийской областях в 2016 г. ГСД наблюдался в 0,58/0,8% случаев, 2017 г. – 0,67/0,9%, 2018 г. – 0,83/0,96%, 2019 г. – 0,97/1,2% и в 2020 г. – 1,02/1,5% случаев ГСД (рис. 1). Как видно из рисунка, ГСД чаще диагностируется и встречается в Навоийской области в сравнении с Бухарской.

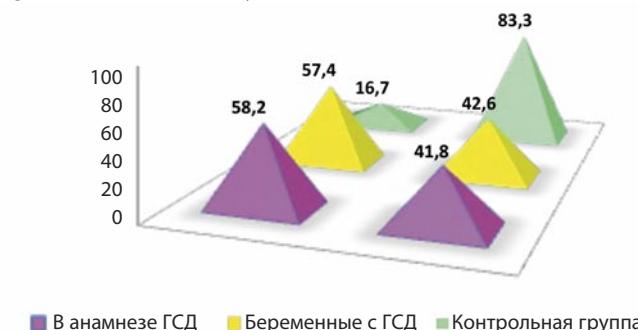
Критерии отбора пациенток – беременные женщины с высоким риском ГСД со сроком гестации 22–38 нед с различным акушерским и соматически осложненным анамнезом.

При сборе анамнеза учитывалось место жительства пациентов, так как ежегодный рост метаболических заболеваний напрямую коррелирует с уменьшением двигательной активности. Выявлено, что 20 (30,2%) беременных с ГСД проживают в селе, а в контрольной группе – 28 (77,8%). Беременные женщины с ГСД, проживающие в городе, составили 48 (69,8%), в контрольной группе – 8 (22,2%).

Можно заметить, что распространенность ГСД относительно высокая в районах с фактором стресса, таких как метаболические заболевания и состояния, связанные с низкой мобильностью и современным развитием.

Также мы уделили особое внимание возрастному статусу пациенток. Как видно из рис. 2, частота ГСД была выше у беременных женщин в возрасте 20–29 лет из-за гестационного возраста и более высокой доли беременных с ГСД в анамнезе (56,7% и 55,9% соответственно).

Рис. 3. Пациентки с наследственным диабетом (%).
Fig. 3. Patients with hereditary diabetes.



Беременные женщины в возрасте 30 лет и старше составили 38,2% беременных с ГСД и 41,8% беременных женщин с ГСД в анамнезе. Для сравнения, здоровых беременных в контрольной группе было 11,1% в возрасте 20 лет, 61,1% в возрасте 20–29 лет и 27,8% в возрасте 30 лет (см. рис. 2).

В контрольной группе рождены 13 первенцев и 23 вторых ребенка (соответственно 36,1% и 63,9%).

Также путем сбора анамнеза определялось, был ли у беременных наследственный сахарный диабет (СД). Результаты опроса показали, что близкие родственники беременных женщин с ГСД в анамнезе составили 58,2%, а беременные женщины с СД имели наследственный ГСД в 57,4% случаев. В контрольной группе у 16,7% был СД у близких родственников. Тем не менее у беременных женщин с ГСД в анамнезе, у женщин с ГСД при данной беременности и в контрольной группе без СД показатели составили 41,8%, 42,6% и 83,3% соответственно (рис. 3).

Маркер D-димера, определяющий статус коагуляции организма, в среднем составлял $1796 \pm 18,76$ нг/мл у беременных с ГСД и $814,6 \pm 33,3$ нг/мл в сравнительной группе (рис. 4).

Количество HbA_{1c}, вводимого для диагностики ГСД, варьировалось в среднем от $9,36 \pm 0,36$ до $3,89 \pm 0,11$ нг/мл у беременных с ГСД и в контрольной группе. Учитывая эти изменения, мы решили проанализировать показатели D-димера и в случае выявления гиперкоагуляции добавить низкомолекулярные антикоагулянты для коррекции нарушений свертывания в системе гемостаза.

Еще один специфический маркер у беременных с ГСД – это холекальциферол [витамин 25(OH)D]. У беременных с ГСД было обнаружено снижение его концентрации в крови в среднем до $24,7 \pm 0,43$ нг/мл, тогда как у здоровых женщин – $32,3 \pm 1,4$ нг/мл, и установлено, что уровень достоверности разницы между показателями в группе беременных с ГСД и в контрольной группе составил $p < 0,001$, т.е. почти в 2 раза меньше. Референсные значения наличия холекальциферола варьировали в диапазоне 30–100 нг/мл. Это означает, что 7 здоровых беременных из 36 имели низкий уровень витамина 25(OH)D, и это были беременные женщины с ожирением 1-й степени (рис. 5).

Рис. 4. Показатели HbA_{1c}, лептина и D-димера у обследованных беременных.
Fig. 4. Glycated hemoglobin, leptin and D-dimer levels in surveyed pregnant women.

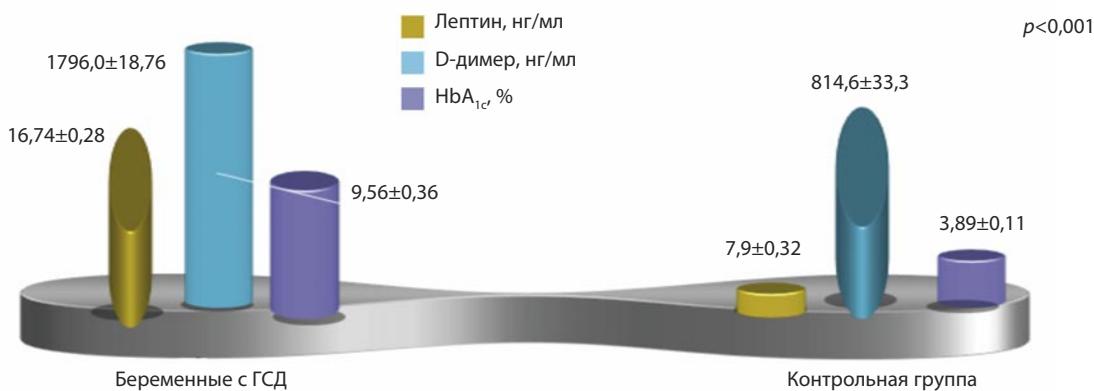


Рис. 5. Количественные показатели 25(OH)D у обследованных беременных.
Fig. 5. 25(OH)D quantification in surveyed pregnant women.



Таким образом, более низкие уровни витамина 25(OH)D связаны со снижением чувствительности к инсулину и могут способствовать развитию ряда осложнений, таких как задержка развития плода, неопределенное его состояние и антенатальная гибель плода у беременных с ГСД. Именно первоначальный дефицит витамина 25(OH)D у беременных с ГСД может усугубить состояние организма, способствовать нарушению микроциркуляции крови с последующим нарушением на фоне уже сформировавшейся гиперкоагуляции.

Чтобы определить время начала ГСД, важно знать уровень HbA_{1c} у беременных, одновременно выполняя тест на толерантность к глюкозе.

Многие биохимические анализы и определение уровня глюкозы в крови натощак выполняются на уровне первичного звена здравоохранения и считаются рутинными лабораторными тестами. Такие лабораторные тесты, как общий анализ крови, гемостазиограмма и оценка биохимических отклонений, могут охарактеризовать истинное состояние акушерских осложнений, присутствующих и на фоне ГСД.

Таким образом, на основании полученных данных следует отметить роль перечисленных факторов риска: ожирение (индекс массы тела ≥ 30), индекс массы тела 25–30, наследственность, многоводие, осложненный

акушерский анамнез, крупный плод – при раннем развитии у беременных с ГСД.

Мы выполнили базовые рутинные лабораторные тесты для беременных с ГСД, а затем проанализировали их: анализ крови, мочи, пероральный глюкозотолерантный тест натощак и с нагрузочной дозой, индекс HbA_{1c}, протромбиновый индекс и коагулограмма, содержащая тромботест, общий анализ мочи на глюкозу, мочевину, креатинин.

Особое внимание было удалено биохимическому анализу HbA_{1c} и сахара в крови у женщин, имевших ГСД в анамнезе (67 беременных), 68 беременных с ГСД, выявленным в ходе нашего исследования, и 36 беременных контрольной группы.

Целью проведения биохимических исследований всех фракций билирубина, аланин- и аспартатамино-трансферазы, общего белка, мочевины и креатинина было определение степени дисфункции печени и почек, характерной для ГСД у беременных.

Для выявления нарушений кровообращения плаценты и плода, связанных с развитием осложнений, мы также исследовали в динамике специфические анализы, такие как гомоцистеин, лептин, С-пептид, D-димер и 25(OH)D. При присоединении септических осложнений в состав исследований включили такие индикаторы, как С-реактивный белок и прокальцитонин.

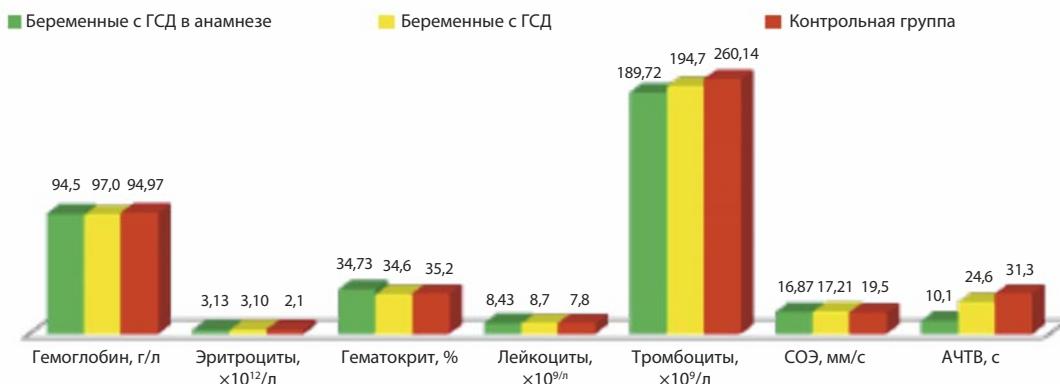
Из 68 беременных только 26 получали от 6 до 10 единиц инсулина в сутки по рекомендации эндокринолога.

Беременность сопровождается усилением кроветворения, увеличением объема плазмы в 2,5–3 раза соответственно с изменением состава форменных элементов и гемоглобина.

Полученные результаты показывают, что показатели периферической крови беременных с физиологическим сдвигом ($n=36$) достоверно отличаются от показателей беременных с ГСД ($n=68$).

Как у здоровых, так и у женщин с ГСД было показано снижение уровней эритроцитов и гемоглобина по сравнению с референсными значениями. По сравнению с общепринятыми нормами эритроциты уменьшились на 0,7 и 0,4 (2,8 и 3,1), а гемоглобин в обеих группах снизился на 15,2 и 7,2 (98 и 113,2 г/л) соответственно.

Рис. 6. Результаты лабораторных исследований крови.
Fig. 6. Blood test results.



Цветовой индекс, который отражает среднюю концентрацию белка гемоглобина в одном эритроците, колебался от 0,8 до 1,0 без анемии. Снижение этого показателя наблюдалось в разных состояниях: при разных формах анемии, например железодефицитной, анемии после геморроя, часто при хронических заболеваниях внутренних органов (рис. 6).

При исследовании белой части крови (лейкоцитов) в группе беременных с ГСД этот показатель был незначительно выше, чем у женщин контрольной группы ($8,7 \pm 0,3$ и $7,8 \pm 0,24$ соответственно).

Количество тромбоцитов, ответственных за важные процессы свертывания крови во время и после родов, у беременных с ГСД также было на 65,7 тыс. меньше, чем в группе здоровых беременных ($194,72 \pm 2,22$ и $260,14 \pm 2,19$ соответственно), а у женщин с ГСД в анамнезе – $189,72 \pm 2,15$ ($p < 0,01$). В результате этого в раннем послеродовом периоде, несмотря на проведенные профилактические мероприятия по борьбе с кровотечением, все же были случаи акушерских кровотечений.

Таким образом, колебания в общем анализе крови у беременных с ГСД еще раз подтвердили, что эта группа подвержена риску частых воспалительных процессов из-за изменений как иммунной депрессии, так и нарушений микроциркуляции.

Литература / References

- Папышева О.В., Котайш Г.А., Лукановская О.Б. и др. Гестационный сахарный диабет – еще одна маска метаболического синдрома? *Акушерство и гинекология.* 2019;7(3):32-7.
Papysheva O.V., Kotaysh G.A., Lukanovskaya O.B. et al. Gestational diabetes mellitus – another mask of metabolic syndrome? *Obstetrics and Gynecology.* 2019;7(3):32-7 (in Russian).
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: StatusPraesens, 2020.
Early pregnancy. From pregravid preparation to healthy gestation. 3rd ed., revised and enlarged. Edited by V.E. Radzinsky, A.A. Orazmuradov. Moscow: StatusPraesens, 2020 (in Russian).
- Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н. и др. Состояние системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(2):101-9.
DOI: 10.17816/JOWD622101-109
- Kapustin R.V., Arzhanova O.N., Shlyakhtenko T.N. et al. The state of the hemostasis system in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013;62(2): 101-9. DOI: 10.17816/JOWD622101-109 (in Russian).
- Предиктивное акушерство. Под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. М.: StatusPraesens, 2021.
Predictive obstetrics. Edited by V.E. Radzinsky, S.A. Knyazev, I.N. Kostin. Moscow: StatusPraesens, 2021 (in Russian).
- Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia during pregnancy and longterm offspring outcomes. *Curr Diabetes Rep.* 2019;19(12):143.
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Aslonova MZ, Nasriddinova SI. Predicting intrauterine retention and fetal death in case of coronavirus infection. *Ann Romanian Soc Cell Biol.* 2021;25(4):1887-94.
- Li L-J, Wang X, Chong YS et al. Exploring preconception signatures of metabolites in mothers with gestational diabetes mellitus using a non-targeted approach. *BMC Med.* 2023;21(1):99.

Выводы

В наших исследованиях выявлены факторы риска развития ГСД: ожирение 1-й степени (43%), 2-й степени (21,5%) и рост избыточной массы тела (12%), наследственный СД (57,4%), наличие крупного плода в анамнезе (80,9%), преэклампсии (66,2%), многоводие (35,3%), состояние после COVID-19, осложнившееся транзиторным СД (14,7%).

Определение ранних маркеров ГСД, таких как HbA_{1c}, АЧТВ, международное нормализованное отношение и D-димер, позволило прогнозировать перинатальные и акушерские осложнения. Негативное влияние ГСД на организм как матери, так и плода с последующим развитием ДФ и инсулинорезистентности плода отражалось на следующих показателях: повышение уровня HbA_{1c} в 2–2,3 раза, инсулинорезистентности гормональных показателей к С-пептиду на 92,4%, уровня гомоцистеина (маркера фолатного статуса) на 12% и предиктора метаболических лептинов в среднем 65% ($p < 0,001$), уровня лактатдегидрогеназы, ЛИИ на 10% относительно референсных значений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

8. Ramezani Tehrani F, Farzadfar F, Hosseinpanah F et al. Does fasting plasma glucose values 5.1–5.6 mmol/l in the first trimester of gestation a matter? *Front Endocrinol* 2023;14.
9. Nakanishi S, Aoki S, Kasai J et al. Non-efficacy of early intervention strategy for non-obese patients with early-onset gestational diabetes mellitus: solely based on the short-term outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023;11(3).
10. Boriboonhirunsarn D, Sunsaneewithayakul P, Pannin C et al. Prevalence of early-onset GDM and associated risk factors in a university hospital in Thailand. *J Obstet Gynaecol* 2021;(41):915–9.
11. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. «Metabonomics»: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999;29(11):1181–9.
12. Wang Q-Y, You L-H, Xiang L-L et al. Current progress in metabolomics of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2021;12(8):1164–86.
13. Chen Q, Francis E, Hu G et al. Metabolomic profiling of women with gestational diabetes mellitus and their offspring: review of metabolomics studies. *J Diabetes Complications* 2018;32(5):512–23.
14. Pinu FR, Goldansaz SA, Jaine J. Translational metabolomics: current challenges and future opportunities. *Metabolites* 2019;9(6):108.
15. Liang L, Rasmussen M-LH, Pieming B et al. Metabolic dynamics and prediction of gestational age and time to delivery in pregnant women. *Cell* 2020;181(7):1680–1692.e15.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-2398-3711

Каримова Гулрух Комиловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1, БухГосМИ. E-mail: gulrukhhkarimova9@gmail.ru; ORCID: оooo-ooo3-1931-1127

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-5342-8129

Наврузова Нилуфар Орзижоновна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: nilufar.navruzova.1988@gmail.com; ORCID: оooo-ooo2-2817-8922

Нарзуллоева Наргиза Сайфиллоевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: nargiza7narzullayeva@mail.ru; ORCID: оooo-ooo3-2930-0835

Розикова Дилдора Кадировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: dili_4@mail.ru; ORCID: ооо9-0005-3678-0701

Костин Игорь Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: bigbee62@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-3108-7044

Поступила в редакцию: 21.01.2025

Поступила после рецензирования: 30.01.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulchekhra A. Ixtiyarova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-2398-3711

Gulruk K. Karimova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: gulrukhhkrimova9@gmail.ru; ORCID: оooo-ooo3-1931-1127

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-5342-8129

Nilufar O. Navruzova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: nilufar.navruzova.1988@gmail.com; ORCID: оooo-ooo2-2817-8922

Nargiza S. Narzulloeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: nargiza7narzullayeva@mail.ru; ORCID: оooo-ooo3-2930-0835

Dildora K. Rozikova – Assistant, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: dili_4@mail.ru; ORCID: ооо9-0005-3678-0701

Igor N. Kostin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: bigbee62@mail.ru; ORCID: оooo-ooo2-3108-7044

Received: 21.01.2025

Revised: 30.01.2025

Accepted: 06.02.2025



Клинический случай вестибулярного нейронита

А.К. Пругло, Е.В. Попова-Петросян, Н.О. Мягкая[✉]

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
[✉]myagkaja.n@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Вестибулярный нейронит (ВН) является серьезным заболеванием, которое может значительно ухудшить качество жизни, особенно в период беременности. Исследование подобных случаев важно для развития медицины, так как оно позволяет лучше понять механизмы возникновения и течения заболевания, а также разработать эффективные методы диагностики и лечения. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных ВН, случаи его возникновения у беременных женщин изучены недостаточно. Это создает пробел в знаниях, который необходимо заполнить для улучшения медицинской помощи беременным пациенткам.

Цель. Ознакомить научное сообщество с клиническим случаем ВН у беременной женщины, показать важность своевременной дифференциальной диагностики с острыми нарушениями мозгового кровообращения и другими патологиями.

Материалы и методы. В статье представлен случай ВН у беременной. В ходе исследования были использованы следующие методы: сбор анамнеза и жалоб, тщательный анализ медицинской истории пациента и текущих симптомов, клинический осмотр, лабораторные исследования, инструментальные исследования, консультации специалистов.

Результаты: 1) описаны важные моменты дифференциальной диагностики; 2) проведены достаточные диагностические мероприятия для скорейшей постановки диагноза; 3) клиническое излечение пациентки после родов.

Выходы. 1. Важно своевременно диагностировать и лечить данное состояние для минимизации негативных последствий. Должно быть проведено комплексное неврологическое обследование, включая вестибулометрию, КТ или МРТ, а также консультации других смежных специалистов. 2. Выздоровление от ВН может быть спонтанным после родов. Это подчеркивает возможность полного восстановления вестибулярной функции у беременных женщин. 3. Результаты данного исследования могут быть полезны для врачей-неврологов, акушеров и других специалистов, работающих с беременными пациентками, для улучшения качества медицинской помощи и повышения качества жизни пациенток.

Ключевые слова: вестибулярный нейронит, ишемический инсульт, беременность, головокружение, роды.

Для цитирования: Пругло А.К., Попова-Петросян Е.В., Мягкая Н.О. Клинический случай вестибулярного нейронита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 89–93. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00618

A clinical case of vestibular neuritis

Anatoly K. Pruglo, Elena V. Popova-Petrosyan, Natalia O. Miagkaia[✉]

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
[✉]myagkaja.n@yandex.ru

Abstract

Relevance. Vestibular neuritis is a serious condition that can significantly impair the quality of life, particularly during pregnancy. Studying such cases is crucial for medical advancement as it helps to better understand the mechanisms behind the onset and progression of the disease, as well as to develop effective diagnostic and treatment methods. Despite a significant number of studies on vestibular neuritis, cases occurring in pregnant women have been insufficiently explored. This creates a gap in knowledge that needs to be filled to improve medical care for pregnant patients.

Aim. To introduce the scientific community to a clinical case of vestibular neuritis in a pregnant woman, highlighting the importance of timely differential diagnosis with acute cerebrovascular accidents and other pathologies.

Materials and methods. The article presents a case of vestibular neuritis in a pregnant woman. The study utilized the following methods: collection of medical history and complaints, thorough analysis of the patient's medical history and current symptoms, clinical examination, laboratory tests, instrumental examinations, and consultations with specialists.

Results. 1. Important aspects of differential diagnosis have been described. 2. Adequate diagnostic measures were undertaken for prompt diagnosis. 3. Clinical recovery of the patient after childbirth.

Conclusions. 1. It is important to diagnose and treat this condition promptly to minimize negative consequences. A comprehensive neurological examination should be conducted, including vestibulometry, CT or MRI, as well as consultations with other relevant specialists. 2. Recovery from vestibular neuritis can be spontaneous after childbirth. This emphasizes the possibility of complete restoration of vestibular function in pregnant women. 3. The results of this study can be beneficial for neurologists, obstetricians, and other specialists working with pregnant patients, contributing to improved medical care and enhanced quality of life for patients.

Keywords: vestibular neuritis, ischemic stroke, pregnancy, dizziness, childbirth.

For citation: Pruglo A.K., Popova-Petrosyan E.V., Myagkaya N.O. A clinical case of vestibular neuritis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 89–93 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00618

Введение

Вестибулярный нейронит (ВН) – это распространенное патологическое состояние, характеризующееся воспалительными изменениями вестибулярного нерва, основным симптомом которого являются выраженные

приступы головокружения. ВН считается доброкачественным заболеванием, которое обычно длится несколько дней, но для полного исчезновения всех вестибулярных симптомов могут потребоваться недели или месяцы. ВН – это в первую очередь клинический диаг-

ноз, и задача врача – отличить это доброкачественное заболевание от других центральных причин, таких как цереброваскулярные синдромы, которые могут иметь схожие клиническую картину и результаты физикального обследования. Хотя ВН не несет серьезной угрозы для жизни, его дифференциальная диагностика с не-отложенными и опасными состояниями может вызывать трудности. Особенно важным является вопрос диагностики и понимания природы ВН во время беременности, когда организм женщины подвергается значительным физиологическим изменениям.

Считается, что первопричины нейронита неизвестны, но имеется большая связь между воспалением вестибулярного нерва и перенесенной вирусной инфекцией [1]. В зарубежных источниках публикуется большое количество литературы о связи COVID-19 и нейропатологий. Во время беременности врожденный и адаптивный иммунный ответ переходит от воспалительного фенотипа к противовоспалительному [2]. Более того, физиологические и иммуномодулирующие изменения во время беременности могут усугубить течение COVID-19, а нейроинвазивная способность коронавирусов может усиливаться из-за физиологической восприимчивости во время беременности [3, 4]. Кроме COVID-19 существуют другие респираторные вирусы, которые являются нейротропными и нейроинвазивными, особенно в уязвимых группах населения (беременные женщины, дети и пожилые люди). Эти вирусы могут напрямую повреждать клетки нервной системы или вызывать аутоиммунные реакции. В основном это герпесвирусы, арбовирусы и энтеровирусы [5, 6]. Поэтому при оценке анамнеза следует расспросить о предшествующих острых респираторных вирусных инфекциях у беременной.

Цель данной статьи – рассмотреть случай ВН у беременной пациентки, причины возникновения ВН, его клинические проявления и методы дифференциальной диагностики с инсультом, что особенно актуально для беременных женщин.

Дифференциальная диагностика

Клинически ВН характеризуется внезапным появлением ряда симптомов, среди которых наиболее часто встречаются головокружение, тошнота и рвота. Эти симптомы отличаются постоянством, в отличие от других перipherических нейрозаболеваний, таких как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ (болезнь Меньера), симптомы которого проявляются эпизодически [7]. Симптомы ВН обычно усиливаются при движении головы, но не вызываются ими. Они развиваются в течение нескольких часов, достигают пика в первые 24–48 ч и продолжаются несколько дней, после чего исчезают без лечения. Другие симптомы, такие как головная боль, обычно отсутствуют. Важно расспросить пациента о сопутствующих признаках, которые могут указывать на центральные нарушения, вызывающие головокружение, например изменения зрения, соматосенсорные изменения, слабость, дизартрию или нарушение коорди-

Классификация причин головокружения <i>Classification of the causes of vertigo</i>	
С потерей слуха	Без потери слуха
Перилимфатический свищ	ДППГ
Холестеатома	Базилярная недостаточность позвонков
Болезнь Меньера	Мигрени
Лабиринтит	Вестибулопатия
Невринома слухового нерва	ВН
Аутоиммунные процессы	Заболевания центральной нервной системы
Психогенный	Болезнь Лайма

нации. Присутствие любого из этих симптомов требует исключения центральных причин головокружения [8]. Головокружение и нарушение координации могут значительно ухудшить качество жизни беременной женщины, а также вызвать беспокойство по поводу здоровья как самой матери, так и будущего ребенка.

Головокружения могут иметь перipherические и центральные причины. Также следует разделять случаи с потерей слуха и без нее (см. таблицу) [9].

Перipherические причины:

- ДППГ: проявляется эпизодическим головокружением после определенных движений головы. Обычно возникает внезапно и длится от нескольких секунд до нескольких минут.

- Болезнь Меньера: характеризуется острыми приступами головокружения с сопутствующими сенсорными симптомами (например, заложенностью уха, шумом в ушах, потерей слуха на низких частотах).

- Лабиринтит: симптомы схожи с вестибулярным невритом, но также включают слуховые проявления, такие как односторонняя потеря слуха. Продолжительность симптомов варьируется от нескольких дней до нескольких недель.

Центральные причины:

- Вестибулярная мигрень: может проявляться как центральными, так и перipherическими симптомами. Пациенты испытывают головную боль и повторяющиеся приступы головокружения при подтвержденном диагнозе «мигрень». Симптомы делятся от нескольких минут до нескольких часов.

- Вертебробазилярная транзиторная ишемическая атака: у пациентов часто имеются сосудистые факторы риска. Симптомы кратковременные и острые, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов.

- Ишемия/инфаркт ствола головного мозга: у пациентов обычно есть сосудистые факторы риска или травмы в анамнезе. Наблюдаются неврологические симптомы, такие как синдром Валленберга (инфаркт латерального отдела продолговатого мозга). Заболевание начинается остро, симптомы продолжаются от нескольких дней до нескольких недель.

- Инфаркт или кровоизлияние в мозжечок: часто сопровождаются сосудистыми факторами риска или

травмами. Симптомы проявляются остро и делятся от нескольких дней до нескольких недель. Характеризуется неустойчивостью, головной болью, ипсилатеральным синдромом Горнера, атаксией конечностей и др.

Клиническое наблюдение

В отделение патологии беременности ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница» 11.05.2024 поступила пациентка со сроком беременности 38 нед с жалобами на головокружение, усиливающееся при изменении положения тела, тошноту, однократную рвоту, не приносящую облегчения. Вышеописанные жалобы появились 10.05.2024. Вызван невролог на консультативный прием.

Заключение невролога от 11.05.2024 9:00: на момент осмотра больная в сознании, ориентирована во времени и месте. Жалуется на головокружение системного характера, усиливающееся при поворотах головы, изменении положения тела, при закрытии глаз головокружение уменьшается. Незначительное головокружение возникло вчера утром, затем уменьшилось, была однократная рвота на высоте головокружения, менингеальных знаков нет, зрачки 8=0, горизонтальный нистагм влево, язык по средней линии, фонация, глотание не нарушены, легкая стадженность левой носогубной складки, чувствительных нарушений не выявлено, сухожильные рефлексы с конечностями живые. Активные движения в конечностях в полном объеме, мышечная сила в конечностях 5 баллов. Патологических знаков нет.

На основании жалоб, анамнестических данных, объективного статуса можно установить диагноз «вестибулопатия неуточненного генеза», дифференциальный диагноз между острым нарушением мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне и ВН. Для уточнения диагноза рекомендуется:

- 1) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга;
- 2) повторный осмотр невролога для проведения дальнейшего дообследования и определения тактики лечения.

К лечению добавить бетагистин 24 мг по 1 таблетке 2 раза в день.

МР-диффузия головного мозга от 11.05.2024: на МРТ головного мозга в DWI-последовательности участков ограничения диффузии, характерных для «свежей» ишемии, не определяется. МР-данных в пользу острого нарушения мозгового кровообращения на момент исследования не выявлено.

Заключение невролога от 11.05.2024 11:00: левосторонний ВН. К лечению добавить метоклопрамид 2,0 мл внутримышечно при рвоте, дексаметазон 8,0 мг + NaCl 200,0 мл внутривенно капельно.

Совместный осмотр с зав. отделением от 15.05.2024. Состояние: удовлетворительное. Жалоб нет. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Пульс 86 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Температура 36,7°C. Живот увеличен беременной мат-

кой, правильной овоидной формы. Матка в нормотонусе, при пальпации безболезненна. Положение плода продольное. Предлежит головка. Сердцебиение плода ритмичное до 114 уд/мин.

Р.В. Влагалище емкое. Шейка матки центрирована, умеренно размягчена, укорочена до 1,5 см. Плодный пузырь цел. Предлежащая головка, отталкивается. Мыс не достижен. Стенки таза без особенностей. Выделения после осмотра не изменились.

Диагноз основной: беременность 38,5 нед. Ложные схватки (047.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). ОАА. Левосторонний бульбарный нейронит.

Пациентка написала отказ от продолжения стационарного лечения.

Пациентка 17.05.2024 поступает повторно в родильное отделение ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница».

Объективный статус: сознание ясное. Температура тела 36,6°C. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности. Пульс 83 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление на правой руке 100/70 мм рт. ст., на левой руке 100/70 мм рт. ст. Живот увеличен соответственно сроку беременности; мягкий, безболезненный во всех отделах, участвует в акте дыхания. Сохранены жалобы на головокружение во время движения и поворота головы.

Наружное акушерское исследование. Живот овоидной формы. Матка легко возбудима. Окружность живота 107 см. Высота дна матки 36 см. Предполагаемая масса плода по Жорданни 3800 г. Размеры таза 25–27–33–20 см. Ромб Михаэлиса правильной формы, размеры 11×10 см. Родовая деятельность: тянувшие боли внизу живота. Положение плода продольное. Предлежащая часть – головка, прижата к плоскости входа в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, частота сердечных сокращений 144 уд/мин. Околоплодные воды: подтекают, светлые. Амниотест положительный. Патологических выделений из половых путей нет.

Внутреннее акушерское исследование. Влагалище и влагалищной части шейки матки покрыты неизмененной слизистой. Выделения умеренные, слизистые. Вход во влагалище рожавшей. Влагалище емкое. Шейка матки резко укорочена, центрирована. Наружный зев 2 см. Плодный пузырь не определяется.

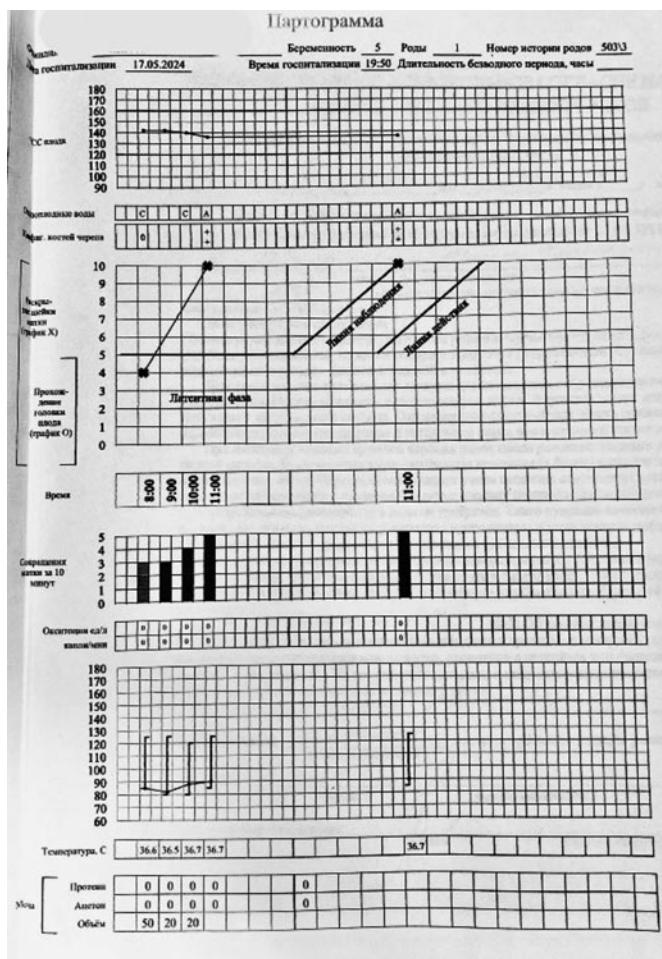
Клинический диагноз: беременность 39 нед, преждевременный разрыв плодных оболочек, левосторонний ВН.

Заключение: на данном этапе показаны полное клинико-лабораторное обследование и партограмма (рис. 1).

План ведения родов: тактика ведения выжидательная. При развитии регулярной родовой деятельности роды вести консервативно, по партограмме, с профилактикой кровопотери в послеродовом периоде.

Коагулограмма от 17.05.2024: активированное частичное тромбопластиновое время ТС 23,2 с, междуна-

Рис. 1. Партоограмма.
Fig. 1. Partogram.



родное нормализованное отношение 0,90, протромбиновый индекс по Квику 107,7%.

Общий анализ крови от 17.05.2024: лейкоциты $14,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $286 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,16 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин $130 \text{ г}/\text{л}$.

Общий анализ мочи от 17.05.2024: цвет светло-желтый, прозрачная, удельный вес 1015, рН 5,0, белок, глюкоза, лейкоциты – отрицательно.

Группа крови от 17.05.2024: A(II) Rh+.

Биохимический анализ крови от 17.05.2024: общий билирубин 4,03 мкмоль/л, глюкоза 5,44 ммоль/л, общий белок 60,6 г/л, аспартатаминотрансфераза 1,7 Ед/л, аланинаминотрансфераза 7,9 Ед/л, мочевина 1,7 ммоль/л, креатинин 52,0 ммоль/л.

Утром 18.05.2024 пациентка была переведена в родильный зал с активной родовой деятельностью. Роды велись консервативно. По результатам родов оформлен эпикриз (рис. 2) и информация о новорожденном. Пациентку в удовлетворительном состоянии вместе с новорожденной девочкой перевели в палату совместного пребывания матери и ребенка.

Спустя 3 сут после родов пациентка выписана из родильного дома без признаков головокружения, рвоты и тошноты.

Рис. 2. Эпикриз родов.

Эпизод родов		
Дата родов: 18.05.2024г. Время 11:10	Беременность № 5 Роды № 3	
Индикаторы	Даты	
Предшествующие роды (< 37 недели)	2	
Роды в срок (37 - 41 неделя)	1	
После 41 недели	2	
Партиальные роды	1	
Ведение патрограммы	1	
Вагинальные роды в головном предлежании	1	
Вагинальные роды в тазовом предлежании	2	
Продолжительность безводного периода, часов		
Показания к анестезии:		
	<input checked="" type="checkbox"/> Не было [+] <input type="checkbox"/> ТВА-АМЛ [-] <input type="checkbox"/> ВЛ [-]	
	<input type="checkbox"/> Местная [-] <input type="checkbox"/> Эпидуральная [-] <input type="checkbox"/> Синдромная [-]	
	<input type="checkbox"/> Наркотические аналгетики [-] <input type="checkbox"/> КСЭА [-]	
Осложнения	Слабость родовой деятельности дискоординация родовой деятельности	2
	Дистресс плода	2
	Клинический узкий таз	2
	Презэксплансия/эксплансия	2
	Разрыв промежности I II III IV ст.	2
	Разрыв влагалища/шейки матки I II III ст	2
	Разрыв матки	2
	Кровотечение Объем: _____	2
	Другое (уточнить): _____	2
	Третий период родов	
активное ведение [+] <input type="checkbox"/> активно-выжидательное ведение [-]		
Кесарево сечение Да [+] Нет [-]		
Общая кровопотеря		
<500 мл [1] 500 - 999 мл > 1000 мл [3] [2]		
Осложнения в раннем послеродовом периоде:		
Примечания:		
Расширение объема операции Гемотрансфузии Антибактериальная профилактика/ терапия		
Операции и вмешательства	Амиотомия	2
	Родовоизбуждение	2
	Стимуляция родов	2
	Олизогомотомия/перионеотомия	2
	Бакум-экс-тракции/ануширесные щипцы (подчеркнуть)	2
	Ручное отдаление плаценты и выделение последа	2
	Ревизия полости матки	2
	Кесарево сечение	2
	Баллонная тампонада внутриматочная	2
	Баллонная тампонада вагинальная	2
	Плодоразрушающая операция	2
	Гистеротомия	2
Ревизия матки	1	
Физиологические роды		
Да		
В послеродовую палату совместного пребывания с ребенком		
В послеродовое отделение одна		
В отделение реанимации, пост интенсивной терапии		
В другую медицинскую организацию		
Умерла		

Результаты и выводы

1. После родов у пациентки полностью исчезли симптомы ВН. Головокружение, тошнота и нарушение координации больше не беспокоили.
 2. Ввиду беременности лечение было симптоматическим и включало вестибулосупрессоры, дексаметазон и противорвотные средства.
 3. У пациентки, возможно в результате ВН, произошел преждевременный разрыв плодных оболочек.

Обсуждение

Исследование обращает внимание на важность дифференциального диагноза ВН (и других вестибулопатий во время беременности) с опасными состояниями, например, с острым нарушением мозгового кровообращения, которое может быть фатально в антенатальном периоде. Кроме того, диагностический поиск причины головокружений должен быть быстрым и своевременным для определения дальнейшей тактики лечения. Данный клинический случай иллюстрирует возможность спонтанного выздоровления от ВН после родов. Беременность может влиять на течение заболевания, и в некоторых случаях симптомы могут регressировать самостоятельно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Davis LE. Viruses and vestibular neuritis: review of human and animal studies. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;(503):70-3. DOI: 10.3109/00016489309128077
2. Aasfara J, Hajjij A, Bensouda H et al. A unique association of bifacial weakness, paresthesia and vestibulocochlear neuritis as post-COVID-19 manifestation in pregnant women: a case report. *Pan Afr Med J* 2021;(38):30. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.30.27646
3. Park HJ, Cho CS, Kim NM et al. The first case of vestibulocochlear neuritis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome in Korea. *Infect Chemother* 2016;48(2):132-5. DOI: 10.3947/ic.2016.48.2.132
4. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):522.e1-522.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.016
5. Magalhaes JE, Sampaio-Rocha-Filho PA. Pregnancy and neurologic complications of COVID-19: A scoping review. *Acta Neurol Scand* 2022;146(1):6-23. DOI: 10.1111/ane.13621
6. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019;12(1):14. DOI: 10.3390/v12010014
7. Bery AK, Hale DE, Newman-Toker DE, Saber Tehrani AS. Evaluation of Acute Dizziness and Vertigo. *Med Clin North Am* 2025;109(2):373-88. DOI: 10.1016/j.mcna.2024.09.006
8. Jonathan AE, Kiersten LG, David EN. A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. *J Emerg Med* 2018;p.469-83. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.024
9. Tarnutzer AA, Koohi N, Lee SU, Kaski D. Diagnostic Errors in the Acutely Dizzy Patient-Lessons Learned. *Brain Sci* 2025;15(1):55. DOI: 10.3390/brainsci15010055

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Прugло Анатолий Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: pruglo57@mail.ru; ORCID: ooo9-0005-5113-3078

Попова-Петросян Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: elena-krwm@mail.ru; ORCID: oooo-0002-9167-6035

Мягкая Наталья Олеговна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: myagkaja.n@yandex.ru; ORCID: ooo9-0006-5619-0423

Поступила в редакцию: 11.03.2025

Поступила после рецензирования: 17.03.2025

Принята к публикации: 20.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anatoly K. Pruglo – Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pruglo57@mail.ru; ORCID: ooo9-0005-5113-3078

Elena V. Popova-Petrosyan – Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elena-krwm@mail.ru; ORCID: oooo-0002-9167-6035

Natalia O. Miagkaja – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University.

E-mail: myagkaja.n@yandex.ru; ORCID: ooo9-0006-5619-0423

Received: 11.03.2025

Revised: 17.03.2025

Accepted: 20.03.2025



Качество жизни женщин с избыточной массой тела и ожирением в постменопаузе

М.В. Данилова[✉], Е.Н. Усольцева, Н.К. Вереина

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

[✉]daniilova-mv@bk.ru

Аннотация

Цель. Оценить качество жизни (КЖ), в том числе качество сна, и степень выраженности климактерического синдрома (КС) у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела в периоде постменопаузы.

Материалы и методы. Проведено поперечное одновременное исследование 92 женщин в возрасте 47–60 лет. Для изучения уровня КЖ использовали общий опросник SF-36 и специальный опросник Women's Health Questionnaire. Наличие КС оценивали с помощью расчета модифицированного менопаузального индекса, шкалы Грина и визуальной аналоговой шкалы приливов и гипергидроза. Для оценки нарушений сна использовали Эпвортскую шкалу сонливости и анкету балльной оценки субъективных характеристик сна. Основную группу составили женщины с избыточной массой тела и ожирением ($n=58$), контрольную группу – женщины с нормальной массой тела ($n=34$).

Результаты. Женщины с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с женщинами с нормальной массой тела имели более низкие показатели КЖ (SF-36) по шкалам физического функционирования ($p<0,001$), интенсивности боли ($p=0,028$), общего здоровья ($p=0,008$) и жизненной активности ($p=0,003$), а также по шкалам опросника Women's Health Questionnaire «соматические симптомы», «память/внимание» и «вазомоторные симптомы». Женщины основной группы имели более выраженные симптомы КС, чем контрольной группы: 22 балла против 12 соответственно по результатам расчета модифицированного менопаузального индекса ($p<0,001$), 21 балл против 7,5 по шкале Грина ($p=0,008$). В основной группе наличие дневной сонливости встречалось в 2 раза чаще по сравнению с контрольной (35,2% vs 14,7%, $p=0,049$). Анализ анкет балльной оценки субъективных характеристик сна не выявил различий по частоте встречаемости нарушений сна между группами (42,6% vs 23,5%, $p=0,068$), однако более низкие баллы были получены в основной группе по сравнению с контрольной ($18,91\pm3,22$ против $20,65\pm3,27$, $p=0,016$).

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать для персонификации лечения женщин в постменопаузе с обменно-эндокринными нарушениями как врачам акушерам-гинекологам, так и смежным специалистам – терапевтам, эндокринологам.

Ключевые слова: постменопауза, ожирение, качество жизни, SF-36, WHQ, качество сна, климактерический синдром.

Для цитирования: Данилова М.В., Усольцева Е.Н., Vereina Н.К. Качество жизни женщин с избыточной массой тела и ожирением в постменопаузе. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 94–99. DOI: 10.47407/kr2025.6.05.00p4532

Quality of life in overweight and obese postmenopausal women

Marina V. Danilova[✉], Elena N. Usoltseva, Natalia K. Vereina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

[✉]daniilova-mv@bk.ru

Abstract

Aim. To assess the quality of life, including sleep quality, and the severity of climacteric syndrome (CS) in overweight and obese women compared to women with normal body weight in the postmenopausal period.

Materials and methods. A cross-sectional study of 92 women aged 47–60 years was conducted. The general SF-36 questionnaire and a special Women's Health Questionnaire (WHQ) were used to study the level of quality of life. The presence of CS was assessed by calculating the modified menopausal index (MMI), the Green scale, and the visual analogue scale for hot flashes and hyperhidrosis. To assess sleep disorders, the Epworth Sleepiness Scale and the Subjective Sleep Characteristics Scoring Questionnaire were used. The main group consisted of overweight and obese women ($n=58$), the control group consisted of women with normal body weight ($n=34$).

Results. Overweight and obese women, compared with women with normal body weight, had lower quality of life (SF-36) scores on the scales of physical functioning ($p<0,001$), pain intensity ($p=0,028$), general health ($p=0,008$) and vitality ($p=0,003$), as well as on the scales of the WHQ questionnaire: somatic symptoms, memory/attention and vasomotor symptoms. Women in the main group had more pronounced symptoms of CS than in the control group: 22 points versus 12, respectively, according to the results of the MMI ($p<0,001$), 21 points versus 7,5 on the Greene scale ($p=0,008$). Daytime sleepiness was 2 times more common in the main group than in the control group (35,2% vs 14,7%, $p=0,049$). The analysis of questionnaires for scoring subjective sleep characteristics did not reveal differences in the frequency of sleep disorders between the groups (42,6% vs 23,5%, $p=0,068$), however, lower scores were obtained in the main group compared with the control group ($18,91\pm3,22$ vs. $20,65\pm3,27$, $p=0,016$).

Conclusion. The obtained results should be taken into account for personalization of treatment of postmenopausal women with metabolic and endocrine disorders by both obstetricians-gynecologists and related specialists – general practitioners, endocrinologists.

Key words: postmenopause, obesity, quality of life, SF-36, WHQ, sleep quality, climacteric syndrome.

For citation: Danilova M.V., Usoltseva E.N., Vereina N.K. Quality of life in overweight and obese postmenopausal women. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 94–99 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.05.00p4532

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения ставит задачу сохранения качества жизни (КЖ) и по-

тенцирования активного долголетия. На период постменопаузы приходится около 1/3 жизни женского населения, при этом наступление менопаузы значи-

тельно увеличивает риск обменно-эндокринных и кардиометаболических заболеваний [1–4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ожирения среди взрослого населения во всем мире в 2022 г. составила 16%, избыточная масса тела была зарегистрирована у 43% населения [5]. В Российской Федерации распространенность ожирения у женщин в 2022 г. составила 24% [6], при этом пик распространенности приходился на возрастную группу 55–64 лет, достигая 43%. Учитывая прогнозируемое старение населения РФ, рост распространенности ожирения продолжится [7].

Угасание репродуктивной функции ассоциировано с появлением комплекса вазомоторных (ВМС), соматических и психологических симптомов [8–10]. Во время менопаузального перехода и постменопаузы гормональные изменения способствуют увеличению массы тела и перераспределению жировой ткани по висцеральному типу, приводя к развитию инсулинерезистентности и метаболического синдрома [11–13]. Женщины в постменопаузе подвержены более высокому риску нарушений сна [14–16]. Перечисленные симптомы, помимо снижения уровня эстрогенов, могут быть обусловлены генетической предрасположенностью, индивидуальными факторами риска (синдром поликистозных яичников, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и гестационный сахарный диабет в анамнезе) и экзогенными факторами, такими как образ жизни, пищевое поведение, низкая физическая активность, нарушение гигиены сна, психосоциальные факторы. Совокупность симптомов, с которыми сталкиваются женщины в этот период, может негативно отражаться на КЖ и снижать эффективность лечебно-профилактических мероприятий. В исследовании И.А. Сандашовой, И.Г. Жуковской (2019 г.) было установлено, что климактерический синдром (КС) у женщин с ожирением характеризуется более тяжелым течением, что связано с преобладанием головных болей, нарушениями сна, болями в мышцах и суставах, а также сексуальной дисфункцией. Авторы отметили, что при многократных обращениях женщин к специалистам различного профиля наблюдается недостаточное внимание к вопросам климактерических расстройств [17]. Тем не менее исследований, посвященных влиянию избыточной массы тела и ожирения на проявление климактерических симптомов и КЖ женщин в постменопаузе, в отечественной литературе крайне мало, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данной темы.

Цель исследования – оценить КЖ, в том числе качество сна, и степень выраженности КС у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела в периоде постменопаузы.

Материалы и методы

В поперечное одномоментное исследование включены 92 женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, в

возрасте до 60 лет. Сбор данных проводился на базе отделения профилактики Городской клинической больницы №1 г. Челябинска с 2022 по 2024 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №9 от 22.09.2022). Информированное согласие получено от всех участниц исследования.

Критерии включения:

- женщины в периоде постменопаузы со стадиями репродуктивного старения +1a, +1b, +1c, +2 по STRAW+10 [18];
- возраст до 60 лет;
- умение читать и писать на русском языке.

Критерии невключения:

- сахарный диабет 1 и 2-го типа;
- прием системных глюкокортикоидов в последние 6 мес до исследования;
- прием препаратов для снижения массы тела, препаратов менопаузальной гормональной терапии в течение последних 6 мес;
- аутоиммунные заболевания;
- психические заболевания;
- соматические и гинекологические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

У всех женщин оценивали возраст наступления менопаузы, результаты антропометрии: масса тела (кг), рост (см), окружность талии – ОТ и окружность бедер – ОБ (см), отношение ОТ/ОБ, а также изменение массы тела в постменопаузе. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (m^2).

Для определения наличия и степени выраженности КС применяли модифицированный менопаузальный индекс Куппермана (ММИ) в модификации Е.В. Уваровой (1983 г.), а также шкалу Грина. С помощью цифровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с ценой деления 1 балл оценивали выраженность приливов и гипергидроза (потливости). Значения в интервале от 0 до 4 баллов соответствовали невыраженным симптомам, от 5 баллов и более – выраженным [19].

КЖ оценивали с помощью общего опросника Short Form Health Survey 36 (SF-36) [20] и специального опросника Women's Health Questionnaire (WHQ), применяемого у женщин в периодеperi- и постменопаузы. WHQ включает 37 вопросов, объединенных в 9 шкал, каждая из которых оценивает определенный аспект КЖ: депрессия, соматические симптомы, память/внимание, ВМС, тревожность/страх, сексуальные нарушения, сон, менструальные симптомы, привлекательность. Чем ближе значение к 1, тем более выражены нарушения в данной области и тем ниже КЖ. Шкала «менструальные симптомы» не оценивалась [21].

Для оценки качества сна использовали Эпвортскую шкалу сонливости – показатель более 9 баллов указывал на наличие дневной сонливости (M. Johns, 1991) – и анкету балльной оценки субъективных характеристик сна (СХС) – показатель менее 19 баллов соответствовал нарушению сна (Я.И. Левин и соавт., 1995).

Таблица 1. Характеристика пациенток в зависимости от ИМТ (Me [Q1; Q3])
Table 1. Characteristics of patients depending on body mass index

Показатель	ОГ (n=58)	КГ (n=34)	p
Возраст, лет	55 [51; 57]	55 [51; 56]	0,583
Возраст наступления менопаузы, годы	50 [46; 52]	50 [48; 51,75]	0,723
Продолжительность постменопаузы, годы	5 [2; 9]	4 [2; 7]	0,394
ИМТ, кг/м ²	30,3 [28,5; 33,6]	23,1 [21,4; 23,9]	<0,001*
ОТ, см	95 [89; 103]	78 [73; 81]	<0,001*
ОТ/ОБ	0,90 [0,87; 0,97]	0,80 [0,77; 0,86]	<0,001*
Прибавка массы тела в постменопаузе, кг	7,00 [4,25; 10,00]	0,00 [0,00; 3,00]	<0,001*

*Здесь и далее в табл. 2–4 – U-критерий Манна–Уитни.

Рис. 1. Распределение женщин в зависимости от ИМТ в ОГ.
Fig. 1. Distribution of women by body mass index in the index group.



Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Описательная статистика для качественных признаков представлена в виде абсолютных частот и процентных долей. Параметрические данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Непараметрические данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение процентных долей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Сравнение параметрических показателей между двумя

группами выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение непараметрических признаков между двумя группами выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основную группу (ОГ) составили 58 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м², контрольную группу (КГ) – 34 женщины с ИМТ 18–24,9 кг/м². Клиническо-анамнестические и антропометрические характеристики исследуемых представлены в табл. 1.

Группы не отличались по возрасту, времени наступления менопаузы и продолжительности постменопаузы. В ОГ 27 (47%) женщин имели избыточную массу тела и 31 (53%) – ожирение (рис. 1). При анализе изменений массы тела в постменопаузе были получены статистически значимые межгрупповые различия – прибавка массы тела в ОГ в среднем составила 7 кг.

При анализе КЖ по данным опросника SF-36 установлено, что КЖ в целом было ниже у пациенток с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (табл. 2). Статистически значимо ОГ отличалась от КГ по шкалам «физическое функционирование» ($p < 0,001$), «интенсивность боли» ($p = 0,028$), «общее состояние здоровья» ($p = 0,008$) и «жизненная активность» ($p = 0,003$). По остальным шкалам показатели КГ имели тенденцию к возрастанию по сравнению с ОГ.

Таблица 2. Показатели КЖ женщин по данным опросника SF-36, Me [Q1; Q3]
Table 2. Characteristics of women's quality of life based on the SF-36 scores

Показатель	ОГ (n=58)	КГ (n=34)	p
Физическое функционирование	82,50 [71,25; 88,75]	92,50 [86,25; 95,00]	<0,001*
Ролевое физическое функционирование	75,00 [31,25; 100,00]	100,00 [56,25; 100,00]	0,166
Интенсивность боли	82,00 [65,00; 94,00]	94,00 [76,00; 100,00]	0,028*
Общее состояние здоровья, M (SD)	62,00 [47,00; 74,25]	76,00 [60,00; 85,75]	0,008*
Жизненная активность	60,00 [45,00; 75,00]	75,00 [65,00; 80,00]	0,003*
Социальное функционирование	75,00 [53,25; 100,00]	88,00 [75,00; 100,00]	0,052
Ролевое эмоциональное функционирование	67,00 [33,00; 100,00]	100,00 [41,50; 100,00]	0,153
Психическое здоровье	68,00 [53,00; 79,00]	72,00 [58,00; 80,00]	0,289
Физический компонент здоровья	51,00 [46,25; 54,00]	51,50 [48,50; 53,00]	0,225
Психологический компонент здоровья	61,00 [45,25; 67,00]	67,00 [52,75; 68,75]	0,101

Таблица 3. Показатели КЖ женщин по данным специального опросника WHQ, Me [Q1; Q3]

Table 3. Characteristics of women's quality of life based on the WHQ questionnaire data

Показатель	ОГ (n=58)	КГ (n=34)	p
Депрессия	0,29 [0,14; 0,43]	0,29 [0,14; 0,29]	0,354
Соматические симптомы	0,43 [0,29; 0,71]	0,29 [0,14; 0,57]	0,013*
Память/внимание	0,67 [0,33; 0,92]	0,33 [0,00; 0,67]	0,008*
ВМС	0,50 [0,00; 1,00]	0,25 [0,00; 0,50]	0,022*
Тревога/страхи	0,25 [0,00; 0,25]	0,25 [0,00; 0,25]	0,775
Сексуальные нарушения	0,67 [0,33; 0,92]	0,67 [0,42; 0,67]	0,728
Проблемы со сном	0,67 [0,33; 0,67]	0,33 [0,08; 0,67]	0,122
Привлекательность	0,75 [0,00; 1,00]	1,00 [0,50; 1,00]	0,537

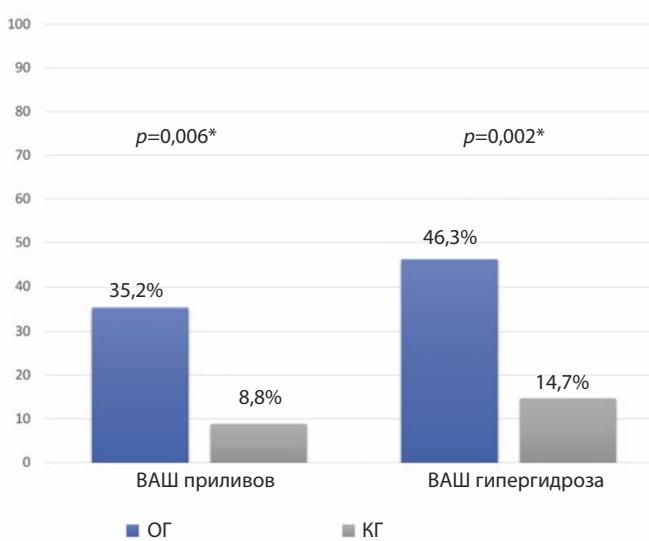
Таблица 4. Выраженность КС в зависимости от массы тела (баллы), Me [Q1; Q3]

Table 4. Menopausal syndrome severity depending on body weight

Показатель	ОГ (n=58)	КГ (n=34)	p
ММИ	22,00 [17,00; 27,00]	12,00 [5,25; 20,50]	<0,001*
Нейровегетативные симптомы	11,00 [9,00; 17,00]	5,50 [2,25; 9,75]	<0,001*
Обменно-эндокринные симптомы	5,00 [3,00; 6,00]	2,00 [1,00; 3,00]	<0,001*
Психоэмоциональные симптомы	5,00 [4,00; 8,00]	3,50 [1,00; 5,00]	0,012*
Шкала Грина	21,00 [13,00; 27,00]	7,50 [5,00; 20,75]	0,008*

Рис. 2. Анализ выраженности КС по ВАШ (баллы).

Fig. 2. Analysis of the menopausal syndrome severity based on the visual analogue scale



*Точный критерий Фишера.

При анализе КЖ по данным специального опросника WHQ установлено, что статистически значимо КЖ

было ниже в ОГ по сравнению с КГ по шкалам «соматические симптомы» ($p=0,013$), «память/внимание» ($p=0,008$) и «вазомоторные симптомы» ($p=0,022$). Шкала проблем со сном имела тенденцию к ухудшению у женщин ОГ по сравнению с КГ (табл. 3).

Анализ выраженности КС показал, что женщины с избыточной массой тела и ожирением имели более высокие баллы ММИ в целом, а также по его компонентам: нейровегетативным, обменно-эндокринным и психоэмоциональным симптомам. Также у них был выше суммарный балл по шкале Грина: 21 против 7,5 балла ($p=0,008$); табл. 4.

Показатель более 4 баллов ВАШ как приливов, так и гипергидроза чаще встречался в ОГ, чем в КГ, причем имелась тенденция к большей частоте встречаемости симптомов гипергидроза, чем приливов, среди женщин с избыточной массой тела и ожирением (рис. 2).

При анализе качества сна по Эпвортской шкале баллы дневной сонливости были выше у женщин с избыточной массой тела и ожирением, при этом медиана не выходила за пределы нормальных значений ($p=0,008$). При анализе анкет СХС более низкие баллы были получены в ОГ по сравнению с КГ ($p=0,016$); табл. 5.

При анализе качества сна наличие дневной сонливости в два раза чаще встречалось у женщин с избыточ-

Таблица 5. Анализ качества сна в зависимости от массы тела

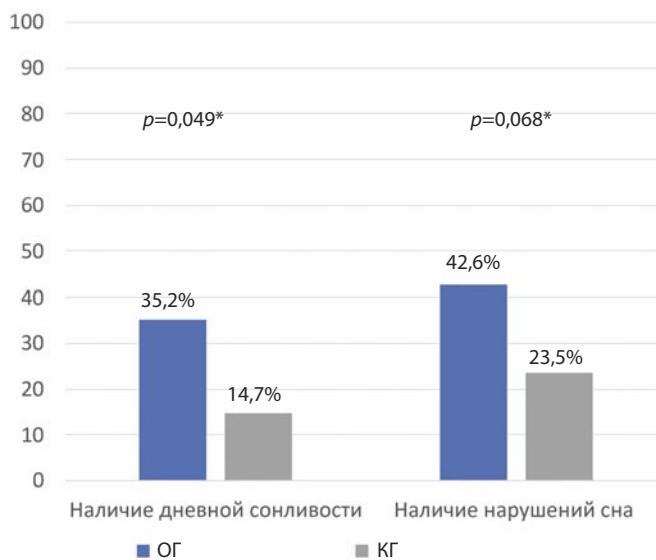
Table 5. Analysis of sleep quality depending on body weight

Показатель	ОГ (n=58)	КГ (n=34)	p
Эпвортская шкала сонливости, баллы	7,00 [4,00; 10,75]	5,00 [3,00; 6,75]	0,008*
Анкета СХС, баллы; M (SD), 95% доверительный интервал	18,91, 3,22 (18,03–19,79)	20,65, 3,27 (19,50–21,79)	0,016*

*U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента.

Рис. 3. Анализ нарушений сна по Эпвортской шкале сонливости и анкете балльной оценки СХС.

Fig. 3. Analysis of sleep disorders based on the Epworth Sleepiness Scale and the subjective sleep characteristics questionnaire scores.



*Точный критерий Фишера, хи-квадрат Пирсона.

* Fischer's exact test, Pearson's chi-squared test

ной массой тела и ожирением по сравнению с КГ ($p=0,049$). При анализе анкет СХС наличие нарушений сна в 1,7 раз чаще встречалось в ОГ по сравнению с КГ ($p=0,068$); рис. 3.

Обсуждение

В нашем исследовании женщины с избыточной массой тела и ожирением имели более низкий уровень КЖ по сравнению с женщинами с нормальной массой тела по шкалам физического функционирования, интенсивности боли, общего состояния здоровья и жизненной активности. Полученные результаты могут быть связаны с наличием сопутствующей коморбидной соматической и гинекологической патологии у данной группы респонденток. Полученные нами результаты подтверждают снижение физического компонента КЖ среди женщин с избыточной массой тела и ожирением, наблюдавшееся в других исследованиях [22, 23].

В нескольких исследованиях, проведенных ранее, сообщалось о снижении не только физического, но и психологического компонента здоровья у женщин с избыточной массой тела и ожирением, что не подтвердилось в нашей работе [24–26]. В исследовании, проведенном в Сербии с участием 500 женщин в возрасте от 40 до 65 лет, оценивали психические аспекты КЖ у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе. Результаты показали, что у женщин в периоде менопаузального перехода более низкий ежемесячный доход был связан с более высоким уровнем депрессивного настроения, более высокий ИМТ был связан с более высокой тревожностью; у женщин в постменопаузе, которые жили на окраинах городов, были одинокими и имели малоподвижный образ жизни, был более высокий уровень депрессивного настроения, а у тех, у кого был бо-

лее низкий уровень образования, было больше тревожности [27]. Н. Hutchings и соавт. (2023 г.) анализировали КЖ и факторы, влияющие на него у женщин до и после менопаузы, и пришли к выводу, что избыточная масса тела и увеличение числа менопаузальных симптомов отрицательно влияли на КЖ, а физические упражнения – положительно. Наиболее распространенными симптомами менопаузы были проблемы с памятью/отсутствие концентрации, трудности со сном, плохое настроение и беспокойство, а также скованность и боли в суставах [28].

Мы наблюдали более выраженные проявления КС по ММИ и шкале Грина у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Также снижение уровня КЖ выявлено по шкалам «соматические симптомы», «память/внимание» и «вазомоторные симптомы» опросника WHQ у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Несколько исследований подтвердили связь ИМТ с увеличением частоты ВМС [29, 30]. Опрос женщин в Испании показал, что респондентки с избыточной массой тела и ожирением имели более низкие показатели КЖ, чем женщины с нормальной массой тела. У женщин с андроидным типом распределения жировой ткани, по сравнению с женщинами с гиноидным типом, были значительно более выражены ВМС и более низкий физический компонент КЖ [31]. В поперечном популяционном исследовании 749 женщин в возрасте от 45 до 60 лет, проведенном в Бразилии, оценивали связь между ВМС и ожирением. Было обнаружено, что ВМС связаны с более высоким ИМТ, императивными позывами к мочеиспусканию и сухостью влагалища [32]. Природа связи нарушений жирового обмена и ВМС недостаточно изучена. Одна из гипотез заключается в том, что избыточная подкожная жировая ткань у женщин с ожирением действует как дополнительный слой изоляции, предотвращая рассеивание тепла, что приводит к развитию ВМС. Противоположная точка зрения предполагает, что женщины с ожирением испытывают меньше ВМС в связи с тем, что более выраженная жировая ткань может служить дополнительным источником эстрогенов путем ароматизации андростендиона в эстрон [33].

Более низкие показатели качества сна в нашем исследовании у женщин с избыточной массой тела и ожирением согласуются с данными других авторов [28, 34]. Более того, результаты исследований показали, что плохое качество сна в значительной степени связано с резистентностью к инсулину [35–37]. Исследование, проведенное С. Kline и соавт. (2018 г.) с участием 347 женщин, показало, что плохое качество сна было связано с резистентностью к инсулину у женщин в постменопаузе и эта связь была схожей среди женщин как с метаболическим синдромом, так и без него. При этом женщины с плохим качеством сна и метаболическим синдромом имели самую высокую резистентность к инсулину [38]. Исследование женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода и постменопаузы, выявило симптомы, которые значительно влияют на уро-

вень КЖ: нарушения сна, усталость и беспокойство. Полученные данные позволяют предположить, что коррекция нарушений сна и тревожных симптомов помогут улучшить КЖ женщин в этот период [39].

Заключение

Избыточная масса тела и ожирение ассоциировались с более низкими показателями КЖ как по общему опроснику SF-36, так и по специальному опроснику WHQ. При этом негативное влияние избыточной массы тела и ожирения максимально снижало показатели шкал физического функционирования, боли, общего состояния здоровья и жизненной активности по данным общего опросника SF-36. В то же время снижение психического компонента КЖ менее зависело от антропометрических параметров. В этой группе установлены более выраженные соматические симптомы и ВМС,

снижение памяти/внимания по данным специального опросника WHQ. Более выраженные проявления КС и нарушения сна также были у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Полученные результаты необходимо учитывать для персонификации лечения женщин в постменопаузе с обменно-эндокринными нарушениями как врачам акушерам-гинекологам, так и смежным специалистам – терапевтам, эндокринологам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилова Марина Валерьевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: danilova-mv@bk.ru; ORCID: oooo-0002-4994-6265

Усольцева Елена Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: oooo-0002-9644-0216

Верейна Наталья Константиновна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: oooo-0003-0678-4224

Поступила в редакцию: 10.03.2025

Поступила после рецензирования: 16.03.2025

Принята к публикации: 20.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Danilova – postgraduate student, South Ural State Medical University. E-mail: danilova-mv@bk.ru; ORCID: oooo-0002-4994-6265

Elena N. Usoltseva – Dr. Sci. (Med.), Professor, South Ural State Medical University. ORCID: oooo-0002-9644-0216

Natalia K. Vereina – Dr. Sci. (Med.), Professor, South Ural State Medical University. ORCID: oooo-0003-0678-4224

Received: 10.03.2025

Revised: 16.03.2025

Accepted: 20.03.2025



Клинический случай

Диагностика болезни Вильсона–Коновалова под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике: клинический случай и литературный обзор

В.В. Горбань[✉], О.В. Первушко, П.В. Левин, В.Н. Фирсова, Э.А. АрутюнянФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
[✉]gorbanvv@mail.ru**Аннотация**

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – аутосомно-рецессивное нейрометаболическое расстройство, при котором происходит накопление меди в организме с постепенной дегенерацией органов. Оно возникает из-за мутаций в гене *ATP7B*. С момента описания БВК более 100 лет назад произошли значительные изменения в диагностике и лечении этого потенциально излечимого заболевания. Однако ранняя диагностика БВК остается медицинской проблемой, вероятно, из-за ее редкости, особенно на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи. Поэтому ключевой задачей является побуждение врачей к тщательному выявлению атипичных или неявных признаков БВК, особенно в педиатрической практике. В статье приведен клинический случай БВК у ребенка, наблюдавшегося в течение 5 лет с сопутствующим дефицитом альфа-1-антитрипсина, симптомами диспепсии, поражением печени с явлениями цитолиза и невыраженной желтухой. Показатели церулоплазмина и экскреции меди были малоубедительными. Тщательная комплексная диагностика с привлечением многопрофильной группы врачей, включающая специализированные методы визуализации и генетическое тестирование, выявила редкие, но характерные признаки БВК, ранняя диагностика которой улучшает прогноз.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона–Коновалова, альфа-1-антитрипсин, медь, ген *ATP7B*.

Для цитирования: Горбань В.В., Первушко О.В., Левин П.В., Фирсова В.Н., Арутюнян Э.А. Диагностика болезни Вильсона–Коновалова под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике: клинический случай и литературный обзор. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 100–106. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00619

Clinical Case

Diagnostics of Wilson–Konovalov disease under the mask of alpha-1-antitrypsin deficiency in pediatric practice: a clinical case and a literature review

Vitaly V. Gorban[✉], Olesya V. Pervishko, Pavel L. Levin, Violetta N. Firsova, Elina A. ArutyunyanKuban State Medical University, Krasnodar, Russia
[✉]gorbanvv@mail.ru**Abstract**

Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive neurometabolic disorder associated with the buildup of copper in the body and gradual organ degeneration. It results from mutations in the *ATP7B* gene. The diagnosis and treatment of this potentially curable disease have changed significantly since WD was described more than a century ago. However, early diagnosis of WD remains a medical challenge. Probably, this is due to the fact that it is rare, especially at the level of primary care provision. That is why the key task is to encourage physicians to thoroughly detect atypical or implicit signs of WD, especially in pediatric practice. The paper provides a clinical case of WD in a child followed-up for 5 years and showing concomitant alpha-1-antitrypsin deficit, symptoms of dyspepsia, liver damage with the phenomena of cytolysis and mild jaundice. The ceruloplasmin and copper excretion levels were of little weight. Thorough comprehensive diagnosis involving a multidisciplinary team of physicians and including the specialized imaging methods and genetic testing revealed the signs that were rare, but typical for Wilson's disease, the early diagnosis of which improves the outcome.

Keywords: children, Wilson–Konovalov disease, alpha-1-antitrypsin, copper, gene *ATP7B*.

For citation: Gorban V.V., Pervishko O.V., Levin P.V., Firsova V.N., Arutyunyan E.A. Diagnostics of Wilson–Konovalov disease under the mask of alpha-1-antitrypsin deficiency in pediatric practice: a clinical case and a literature review. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 100–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00619

Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова – БВК (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое тяжелое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие отложения меди в органах и тканях [1–4]. Наиболее распространенными клиническими

проявлениями БВК являются цирроз печени, экстрапирамидные симптомы и кольца Кайзера–Флейшера [5]. БВК может начинаться в любом возрасте, чаще в возрастном диапазоне от 5 до 35 лет, однако дебют болезни возможен и в возрасте 8 мес. У детей с БВК поражение печени чаще сопровождается желтухой, увеличением живота и наличием цитолиза [6]. У девушки в старшем подростковом возрасте манифестация БВК может про-

текать под маской аменореи с незначительным повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7, 8].

БВК, являясь наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет высокую аллельную гетерогенность. В основе развития БВК лежит мутация гена *ATP7B* на хромосоме 13, который кодирует трансмембранный белок АТФазу-7В, ответственный за выведение меди в желчные протоки и встраивание ее в церулоплазмин [9, 10]. Было выяснено, что фенотипическая изменчивость может определяться типом генетических вариантов *ATP7B*, а также влиянием различных генетических/эпигенетических, экологических модификаторов образа жизни [10, 11]. Наиболее распространенным является редкий излечимый аутосомный ген *ATP7B* [12].

Нарушение образования меди-транспортной АТФазы приводит к нарушению связывания меди с церулоплазмином, снижению уровня связанного с медью циркулирующего церулоплазмина и преобладанию концентрации апоцерулоплазмина (церулоплазмина, не связанного с медью) с более коротким периодом полувыведения. В раннем возрасте при введении в рацион ребенка медьсодержащих продуктов начинается прогрессирующее накопление меди в печени, а затем в головном мозге, почках и роговице глаза, что приводит к окислительному повреждению тканей и ускорению клеточного апоптоза. Первично поражая печень, а затем и другие жизненно важные органы, БВК становится мультисистемным заболеванием [13, 14].

Важной, но чрезвычайно сложной задачей для практикующих врачей является своевременная диагностика БВК на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. По данным клинических наблюдений, обычно запоздалый на 4–15 лет диагноз БВК ставится после появления неврологической симптоматики и/или цирроза печени [2, 7]. Пациент может длительно наблюдать с неуточненным циррозом печени и сформировавшейся печеночной формой портальной гипертензии, что может приводить к летальным исходам [15].

Поздняя диагностика БВК объясняется многолетним отсутствием клинических проявлений. В частности, до 5-летнего возраста развернутая симптоматика является большой редкостью, а средний возраст манифестации заболевания составляет 13,2 года с колебаниями от 3 до 74 лет [1]. С другой стороны, диагностика БВК затруднена из-за неспецифичности и полиморфизма симпто-

матики, многообразия клинических форм, широкого спектра и тяжести фенотипических проявлений.

Все изложенное подчеркивает необходимость включения БВК в перечень дифференциальной диагностики у каждого пациента с длительным синдромом цитолиза [1, 2, 16]. В то же время наличие сочетанных клинических симптомов с поражением не только печени, но и костно-мышечной, и центральной нервной системы может свидетельствовать о длительном и мультисистемном течении заболевания [17]. Первым лабораторным проявлением БВК чаще всего является периодическое умеренное повышение активности трансамина в сыворотке крови, а объективным физикальным признаком – гепатомегалия [7]. Диагностика БВК включает оценку клинических симптомов, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, а также результатов молекулярно-генетического тестирования с использованием балльной оценочной Лейпцигской шкалы [18]. Она позволяет оценить наличие или отсутствие симптома колец Кайзера–Флейшера, Кумбс–отрицательной гемолитической анемии, неврологических и психиатрических симптомов, изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), уровень церулоплазмина в сыворотке крови, содержание меди в печени, экскрецию меди с мочой в течение 24 ч (спонтанную или после введения пеницилламина), а также анализ мутаций гена *ATP7B* [16, 19].

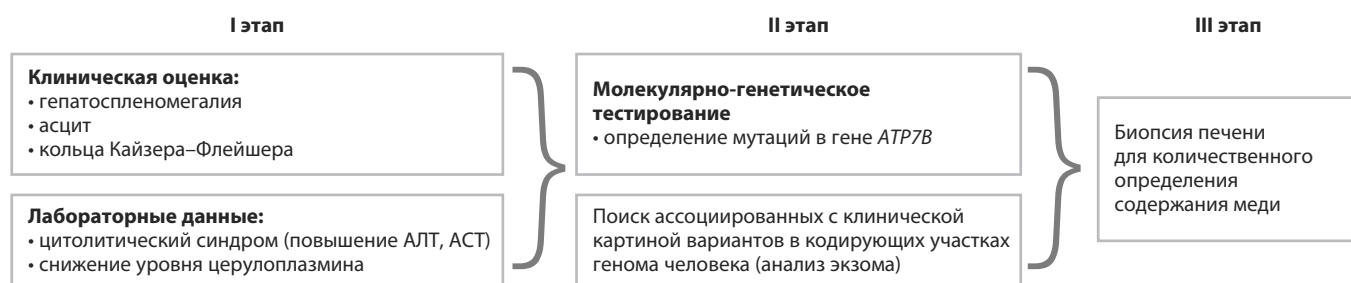
Необходимо отметить, что помимо использования Лейпцигской шкалы с комплексной оценкой всех параметров Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует в повседневной клинической практике использовать поэтапный подход к диагностике БВК (см. рисунок) [16].

Обоснованно считая сывороточный церулоплазмин одним из основных диагностических параметров болезни БВК у детей, необходимо помнить о том, что его возрастные (в возрасте до 15 лет) и гендерные различия остаются спорными [20]. Поэтому успех решения проблемы ранней диагностики и улучшения исходов БВК [21] в разных странах будет зависеть от повсеместного внедрения молекулярно-генетических методов исследования и повышения их доступности [22].

Лечение пациентов с БВК подбирается индивидуально с учетом тяжести органных нарушений и включает соблюдение диеты, медикаментозную и немедика-

Этапы диагностики БВК.

Stages of WD diagnosis.



ментозную терапию. Подходы к питанию пациентов основываются на ограничении продуктов с высоким содержанием меди, таких как печень, какао-порошок, мясо, бобовые, цельнозерновые продукты, семечковые, орехи, гречиха, ржаной хлеб, лосось, авокадо. При условии высокого комплаенса пациентов лечение дает положительный эффект уже через 6–12 мес [2, 13]. Однако существует предположение, что ограничение меди в питании и избыток цинка при назначении препаратов могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие ребенка, поэтому при бессимптомном течении БВК у детей раннего возраста возможно сохранение нормального питания по возрасту и отсроченное начало терапии с 18 мес [17].

Медикаментозная тактика при БВК включает назначение препаратов, способствующих выведению меди (D-пеницилламин, триентин), а также препаратов цинка, ингибирующих кишечную абсорбцию меди. Выбор препарата зависит от клинического течения БВК. В частности, при бессимптомном течении заболевания в детском возрасте можно использовать соли цинка (предпочтительнее ацетат цинка), учитывая профиль их безопасности. Тяжелое повреждение печени требует назначения препаратов, способствующих выведению меди [13, 23]. Прогрессирование заболевания может быть очень быстрым. При наличии декомпенсированного цирроза или острой печеночной недостаточности возникает необходимость в трансплантации печени [16].

Цель работы – демонстрация клинического случая ранней диагностики БВК под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике.

Клинический случай

Ребенок Г. с рождения (с 2015 г.) наблюдался по месту жительства с симптомами диспепсии (боли в животе, вздутие кишечника, неустойчивый стул). Анализ медицинской карты амбулаторного больного (форма 112/у) показал, что ребенок родился от 2-й беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов на 40-й неделе. При рождении масса тела ребенка составляла 3450 г, длина – 55 см, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Находился на грудном вскармливании до 5 мес. Наследственность, со слов родителей, не отягщена. Мать и отец мальчика соматически здоровы.

В 2019 г. у 4-летнего пациента после перенесенной ветряной оспы усилились боли в животе, метеоризм, а также появилась кровь в кале, не связанная с актом дефекации. На фоне ухудшения состояния в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства в биохимическом анализе крови впервые наблюдался цитолитический синдром с 4-кратным, по сравнению с нормой, увеличением АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости была выявлена гепатосplenомегалия. Было назначено дообследование у врача-инфекциониста, а в лечении на протяжении 2 мес была назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10 мг/кг.

В сентябре 2020 г. после первичной консультации инфекциониста в Северном медицинском центре им. Н.А. Семашко ФМБА России был поставлен диагноз: гепатит неуточненной этиологии, умеренной степени активности.

С целью уточнения диагноза были выполнены анализы крови на иммуноглобулины A, M, G, общий иммуноглобулин E, церулоплазмин, антинуклеарный фактор, содержание меди в крови и суточную экскрецию меди в моче. Результаты определения маркеров на аутоантитела к антигенам печени, а также диагностические исследования на выявление болезней накопления (болезнь Помпе, Краббе, Фабри, Нимана–Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, мукополисахаридоз 1-го типа) показали отрицательные результаты. Сывороточное содержание циркулирующих иммунных комплексов было повышенено до 25,5 ед/л (норма 0–20 ед/л), а уровень альфа-1-антитрипсина был снижен до 769 мг/л (норма 900–2000 мг/л). Содержание меди в крови и суточная экскреция меди с мочой были в пределах нормы. При УЗИ было выявлено увеличение размеров печени и селезенки при нормальных показателях непрямой эластометрии.

После проведенного обследования был скорректирован первоначальный диагноз: хронический гепатит умеренной степени активности, вероятно, обусловленный недостаточностью альфа-1-антитрипсина. Однако на протяжении месячного приема УДХК (10 мг/кг) сохранялось 5-кратное повышение уровня трансаминаз. В ноябре 2020 г. по назначению консультанта-инфекциониста (гепатолога) в Северном медицинском центре им. Н.А. Семашко ФМБА России было проведено генетическое обследование, в результате которого был выявлен патологический Р1М2 фенотип дефицита альфа-1-антитрипсина с умеренным снижением концентрации уровня альфа-1-антитрипсина в крови, что могло свидетельствовать о его роли в качестве причины синдрома гиперферментемии.

Динамика лабораторных показателей на протяжении 2021 г. характеризовалась постоянным увеличением АЛТ и АСТ (АЛТ 384–351 ед/л, АСТ 149–162 ед/л) и незначительным повышением уровня церулоплазмина до 23,2 мг/дл. При УЗИ выявлялись признаки выраженной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы, деформация желчного пузыря и косвенные признаки дисхолии. В этот же период генетическое тестирование на 15 частых мутаций в гене ATP7B при БВК показало отрицательный результат.

После смены места жительства в 2021 г. дальнейшее обследование и лечение 7-летний мальчик проходил в Детской краевой клинической больнице г. Краснодара. На момент поступления родители предъявляли жалобы на гиперактивность ребенка, плохую прибавку массы тела, неприятный запах изо рта, периодические кожные высыпания, боли в животе непостоянного характера, стул с примесью крови. Лабораторное обследование подтверждало сохранение синдрома цитолиза с 3–4-кратным превышением трансаминаз, снижение

альфа-1-антитрипсина до 81 мкмоль/л, повышение креатинфосфокиназы до 211 ед/л и выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител P-ANCA (+++). Суточная экскреция меди в моче составляла 56,5 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут). Анализ кала на кальпротектин и скрытую кровь были отрицательны. По данным УЗИ органов брюшной полости были определены признаки незначительной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы, реактивные изменения в поджелудочной железе. При эзофагогастроудоэноскопии были выявлены поверхностный гастрит, гиперпластический бульбит. Лечение включало УДХК (25 мг 3 раза в сутки), регуляторы моторики (тримебутин), средства, нормализующие микрофлору (лактулоза) и ректальные свечи с облепиховым маслом. На фоне проводимого лечения был купирован болевой абдоминальный синдром, нормализовался стул, не определялась кровь в кале, а также снизились показатели цитолического синдрома (АЛТ от 244 до 188 ед/л). Ребенок был выпущен в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Хронический гепатит неуточненной этиологии, умеренной степени активности. Хронический поверхностный гастрит, гиперпластический бульбит. Дефицит альфа-1-антитрипсина (римз). БВК?»

Учитывая впервые появившееся документированное подозрение на БВК и торpidность к проводимой терапии, была оформлена выписка на телемедицинскую консультацию в гастроэнтерологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, результатом которой (07.06.2021) были рекомендации, включавшие МРТ органов брюшной полости с холангипанкреатографией для исключения первичного склерозирующего холангита и повторное исследование фекального кальпротектина. В случае повышения его уровня было рекомендовано проведение ректороманоскопии или колоноскопии. На фоне продолжения терапии УДХК было указано на необходимость повторного определения альфа-1-антитрипсина и церулоплазмина в сыворотке крови, а также экскреции меди в суточной моче.

В межгоспитальном периоде на протяжении 2021–2022 гг. в период пандемии новой коронавирусной инфекции ребенок наблюдался врачом-гастроэнтерологом лишь эпизодически. При этом, несмотря на соблюдение диеты и общего режима, проводимую медикаментозную терапию, в биохимическом анализе крови сохранялись 5-кратное превышение АЛТ и АСТ, а также снижение церулоплазмина до 17,4 мг/дл (в норме 20–60 мг/дл).

В конце 2023 г. иммуноблотинг на вирусный гепатит В показал отрицательный результат. Суточная экскреция меди с мочой составила 38,6 мкг/сут (при норме до 45 мкг/сут). Эхография органов брюшной полости выявляла признаки умеренной гепатомегалии, наличие взвеси и изменение формы желчного пузыря. Уровень альфа-1-антитрипсина составлял 684 ед/л, а уровень церулоплазмина не достигал нижних границ нормы (19,8 мг/дл при норме до 21,7 мг/дл), но и не был значи-

тельно сниженным. Необходимо отметить, что по данным авторитетных исследователей пороговое значение сывороточного церулоплазмина <16,8 мг/дл может обеспечить наивысшую точность диагностики болезни БВК у детей [20].

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с указанными клинико-лабораторными показателями, рекомендовано проведение функциональной биопсии печени в федеральных медицинских учреждениях. В связи с этим пациента направили в Российскую детскую клиническую больницу (Москва), где мальчик с января 2024 г. проходил обследование и наблюдение. При поступлении сохранялись жалобы на периодические боли в животе, снижение аппетита, низкую прибавку массы тела. Общеклинические методы обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электролиты, белковый, липидный, углеводный, билирубиновый обмен) не выявляли никаких нарушений. Воспалительной активности не наблюдалось (СОЭ 11 мм/ч, С-реактивный белок 1,3 мг/л). Инструментальное обследование выявляло эхо-признаки диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, незначительного увеличения диаметра воротной вены. По данным эластометрии сдвиговой волны медиана жесткости составила 6,12 КРа (IQR/Me 2,7%), что соответствует F0–1 по классификации METAVIR.

По лабораторным данным отмечался умеренный синдром цитолиза, пониженный уровень церулоплазмина – 13,5 мг/дл (норма 22–61 мг/дл) и альфа-1-антитрипсина – 0,76 г/л (норма 0,9–2 г/л). По данным литературы алгоритмическое обоснование диагноза БВК у пациента с необъяснимым заболеванием печени при отсутствии колец Кайзера–Флейшера предусматривает снижение церулоплазмина менее 10 мг/дл и повышение суточной экскреции меди более 2 ULN (100 мкг/сут) с последующим генетическим тестированием и неврологической оценкой [24].

Лабораторные показатели (см. таблицу) не позволяли обосновать диагноз БВК. Поэтому необходимость углубленного медико-генетического исследования не вызывала сомнений. Генетическое тестирование означает анализ последовательности гена, связанного с БВК (*ATP7B*), для установления наличия на каждой аллели мутации, связанной с заболеванием [24]. При поиске ассоциированных с клинической картиной вариантов в кодирующих участках генома (анализ экзома) получен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (*chr13:51958361T>TG*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению сайта преждевременной терминации трансляции (р. Met769TrhfsTer26, NM_000053.4). По данным лаборатории, такой вариант не встречался в контрольной выборке gnomAD. Выявленный вариант обнаружен в базе данных RUSeq у здоровых/больных с частотой 0,0008902/0 (3 здоровых, гетерозиготы). Обнаружен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 14 гена *ATP7B* (*chr13:51944145G>T*) в гетерозиготном состоя-

Динамика изменений лабораторных показателей в период наблюдения за ребенком с подозрением на БВК <i>Dynamic changes in laboratory indicators during follow-up of the child with suspected Wilson's disease</i>						
Параметр	2019	2020	2021	2022	2023	2024
АЛТ, ед/л	190	384	244	247	186	43
АСТ, ед/л	135	149	203	259	176	38
Церулоплазмин, мг/дл	22,3	23,2	17,4	19,8	18,1	13,5
Альфа-1-антитрипсин, г/л	0,79	0,76	0,81	0,68	0,76	0,79
Суточная экскреция меди, мкг/сут	-	39	56	43	38	44

нии, приводящий к замене аминокислоты в позиции 1069 белка (p.His1069Gln, NM_000053.4). Вариант описан в контрольной выборке gnomAD с частотой 0,0009435 и обнаружен в базе данных RUSeq у здоровых/больных с частотой 0,005651/0,005209 (19 здоровых, 50 больных, гомозигот нет). Все алгоритмы предсказания патогенности *in silico*, объединяющие значения индивидуальных программ предсказания, расценивают этот вариант как патогенный (MetaSVM, MetaLR, BayesDel addAF, BayesDel noAF, REVEL MetaRNN).

Необходимо отметить, что генетический анализ может быть очень полезным инструментом для диагностики БВК, поскольку биохимические тесты могут быть недостаточно чувствительны у детей. Учитывая, что экспериментально сложно отслеживать новые генетические варианты в *ATP7B*, биоинформационный метод cPdel может быть полезным и простым инструментом для первого скрининга мутаций в гене *ATP7B* и оценки влияния SNP на функцию *ATP7B* [25]. В настоящее время наиболее распространенным инструментом изучения БВК является создание панелей NGS, однако это дорогостоящий метод. Более дешевыми являются методы, основанные на модификациях метода полимеразной цепной реакции, такие как ARMS [26]. Однако в настоящее время продолжаются исследования мутаций в инtronах, которые влияют на процесс созревания белка, приводя к его дефектности и развитию БВК [27]. Успех решения проблемы распространенности этого заболевания будет зависеть от повсеместного внедрения молекулярно-генетических исследований и повышения их доступности, поскольку БВК распознается слишком поздно и слишком редко, особенно в детской популяции [12, 28].

Таким образом с учетом данных клинико-анамнестического, лабораторно-инструментального и генетического обследования у ребенка 9-летнего возраста установлен клинический диагноз: БВК, абдоминальная форма. Этот случай подчеркивает проблемы диагностики БВК в детском возрасте, важность анамнеза и междисциплинарного подхода для раннего распознавания и адекватного лечения с целью улучшения долгосрочного результата у таких пациентов [29]. Инициированная терапия D-пеницилламином с постепенным повышением дозировки до 125 мг/сут в течение 6 мес привела к лабораторной и инструментальной стабилизации состояния.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложности диагностирования БВК в педиатрической практике. Отсутствие специфической клинической картины (поражение нервной, костной системы, отсутствие колец Кайзера-Флейшиера), незначительное снижение церулоплазмина, невыраженное повышение суточной экскреции меди и отрицательный результат первоначального генетического исследования на выявление наиболее частых мутаций в гене *ATP7B* представляли диагноз врожденного нарушения метаболизма меди маловероятным. Инициация углубленного медико-генетического тестирования (анализ экзона) позволила диагностировать БВК на основе выявления неописанного варианта нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (chr13:51958361T>TG) в гетерозиготном состоянии.

В связи с этим врачам общей практики, педиатрам и гастроэнтерологам необходимо обращать внимание на заболевания, связанные с обменом меди, особенно в педиатрической практике.

При поражении печени и длительном синдроме цитолиза в детском возрасте обязательным является определение уровня церулоплазмина в сыворотке крови и суточной экскреции меди в моче.

Пациентам с уровнем церулоплазмина в сыворотке крови ниже 120 мг/л и детям с экскрецией меди с мочой выше 40 мкг следует пройти генетическое тестирование на БВК.

Внедрение в клиническую практику генетической диагностики и расширенного скрининга должно повысить раннюю выявляемость и эффективность лечения БВК.

Источник финансирования. Подготовка публикации не имела финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: В.В. Горбань – написание текста, анализ литературы; П.В. Левин – написание и редактирование текста; О.В. Первушко – концепция и редактирование текста; В.Н. Фирсова – концепция и предоставление клинических данных, Э.А. Арутюнян – помощь с оформлением. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. The preparation of the publication had no financial support or sponsorship.

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

Author contributions: V.V. Gorban – text writing, literature analysis; P.V. Levin – writing and editing the text; O.V. Pervishko – conception and editing of the text;

V.N. Firsova – conception and provision of clinical data; E.A. Arutyunyan – assistance with registration. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Литература / References

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376_2
2. Copper Metabolism Disorders (Wilson's Disease): Clinical Guidelines. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376_2 (in Russian).
3. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона–Коновалова у детей. *Доктор.Ru*. 2020;19(10):52-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56
4. Reizis A.R. Wilson–Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56 (in Russian).
5. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;(4):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3
6. Teschke R, Eickhoff A. Wilson Disease: Copper-Mediated Cuproptosis, Iron-Related Ferroptosis, and Clinical Highlights, with Comprehensive and Critical Analysis Update. *Int J Mol Sci* 2024;(25):4753. DOI: 10.3390/ijms25094753
7. Nagappa M, Sinha S, Saini JS et al. Non-Wilsonian hepatolenticular degeneration: clinical and MRI observations in four families from south India. *J Clin Neurosci* 2016;(27):91-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.035
8. Ungureanu IM, Iesanu MI, Boboc C et al. Addressing the Challenges in the Diagnosis and Management of Pediatric Wilson's Disease – Case Report and Literature Review. *Medicina* 2023;(59):786. DOI: 10.3390/medicina59040786
9. Рыжкова О.В., Козлова Н.М., Филатова И.А., Синицына Т.А. Поздняя диагностика болезни Вильсона–Коновалова (клинический случай). *Дневник Казанской медицинской школы*. 2020;4(30):30-3.
10. Ryzhkova O.V., Kozlova N.M., Filatova I.A., Sinityna T.A. Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease (clinical case). *Diary of the Kazan Medical School*. 2020;4(30):30-3 (in Russian).
11. Воложанина Л.Г., Петухова И.В., Щербинина Е.А., Шиляева Н.А. Тромбоцитопеническая «маска» болезни Вильсона–Коновалова. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;(4):31-5.
12. Vologzhanina L.G., Petukhova I.V., Shcherbinina E.A., Shilyaeva N.A. Thrombocytopenic “mask” of Wilson-Konovalov disease. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;(4):31-5 (in Russian).
13. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е. Болезнь Вильсона–Коновалова и эпилепсия. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;(3):13-8.
14. Bazilevich S.N., Prokudin M.Yu., Dyskin D.E. Wilson-Konovalov disease and epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(3):13-8 (in Russian).
15. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
16. Gromadzka G, Czerwinska J, Krzeminska E et al. Wilson's Disease – Crossroads of Genetics, Inflammation and Immunity/Autoimmunity: Clinical and Molecular Issues. *Int J Mol Sci* 2024;(25):9034. DOI: 10.3390/ijms25169034
17. Wiecek S, Paprocka J. Disorders of Copper Metabolism in Children – A Problem too Rarely Recognized. *Metabolites* 2024;(14):38. DOI: 10.3390/metabolite14010038
18. Socha P, Janczyk W, Dhawan A et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):334-44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
19. Хавкин А.И., Вольниец Г.В., Панфилова В.Н. и др. Нарушение структуры и функции печени при болезни Вильсона у детей: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):192-9.
20. Khavkin A.I., Volynets G.V., Panfilova V.N. et al. Impaired liver structure and function in children with Wilson's disease: current state of the problem. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;7(143):192-9 (in Russian).
21. Травенко Е.Н., Породенко В.А., Носкова У.А. и др. Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае в 2014–2018 годах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(2):102-12. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112
22. Travenko E.N., Porodenko V.A., Noskova U.A., et al. Liver pathology in the structure of causes of death from gastrointestinal diseases in the Krasnodar Territory in 2014–2018. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(2):102-12, DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112 (in Russian).
23. Saroli PC, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
24. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol* 2020;33(4):534-42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000837
25. Salman HM, Amin M, Syed J et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J Clin Lab Anal* 2021;36(2):e24191. DOI: 10.1002/jclal.24191
26. Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С. и др. Болезнь Вильсона–Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):215-6. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216
27. Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S. et al. Wilson–Konovalov disease: familial clinical polymorphism. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2017;96(6):215-6. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216 (in Russian).
28. Lu X, Li S, Zhang W et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC Gastroenterology* 2022;(22):124. DOI: 10.1186/s12876-022-02186-0
29. Litwin T. Wilson's disease – An early diagnosis to improve outcomes. LETTER TO THE EDITOR. *United European Gastroenterol J* 2023;(11):1024-5. DOI: 10.1002/ueg2.12481
30. Ovchinnikova E.V., Garbuza M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci* 2024;(25):2402. DOI: 10.3390/ijms25042402
31. Dong Y, Wu Z-Y. Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease. *World J Pediatr* 2021;(17):561-5. DOI: 10.1007/s12519-021-00475-4
32. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023;(77):1428-55. DOI: 10.1002/hep.32805
33. Wang J, Tang L, Xu A et al. Identification of mutations in the ATP7B gene in 14 Wilson disease children: Case series. *Medicine* 2021;(100):16(e25463). DOI: 10.1097/MD.00000000000025463
34. Garbuza MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. Design, Optimization and Validation of the ARMS PCR Protocol for the Rapid Diagnosis of Wilson's Disease Using a Panel of 14 Common Pathogenic variants for the European Population. *Genes* 2022;(13):1940. DOI: 10.3390/genes13111940
35. Woimant F, Poujols A, Bloch A et al. A novel deep intronic variant in ATP7B in five unrelated families affected by Wilson disease. *Mol Genet Genom Med* 2020;(8):e1428. DOI: 10.1002/mgg3.1428
36. Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона–Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с различными вариантами течения и исхода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(1):77-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83
37. Samodova O.V., Smirnova G.P., Kriger E.A. Wilson-Konovalov disease in pediatric practice: clinical observations with different variants of the course and outcome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2023;33(1):77-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83 (in Russian).
38. Vidhusree D, Krithika AP. Wilson's Disease in Childhood and the Challenges in Its Diagnosis: A Case Report. *Cureus* 2024;16(7):e65847. DOI: 10.7759/cureus.65847

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Горбань Виталий Васильевич – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: gorbanvv@mail.ru; ORCID: оооо-0001-8665-6796

Первишко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, зав. каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: оооо-0003-1083-2807

Павел Владимирович Левин – ассистент каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: оооо-0003-4702-3093

Фирсова Виолетта Николаевна – доц. каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: оооо-0001-9699-510X

Арутюнян Элина Артиковна – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КубГМУ

Поступила в редакцию: 03.02.2025

Поступила после рецензирования: 06.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly V. Gorban – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Kuban State Medical University. E-mail: gorbanvv@mail.ru; ORCID: оооо-0001-8665-6796

Olesya V. Pervishko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Kuban State Medical University. ORCID: оооо-0003-1083-2807

Pavel L. Levin – Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: оооо-0003-4702-3093

Violetta N. Firsova – Associate Professor, Kuban State Medical University. ORCID: оооо-0001-9699-510X

Elina A. Arutyunyan – 5th year student, Kuban State Medical University

Received: 03.02.2025

Revised: 06.02.2025

Accepted: 13.02.2025



Лекция

Некоторые фармакоэкономические аспекты топической терапии в клинической микологии

М.В. Устинов[✉]ФКУЗ «Центральная поликлиника №2 МВД России», Москва, Россия
✉umderma@gmail.com**Аннотация**

Проблема сравнения эффективности и безопасности оригинальных и генерических препаратов имеет глубокую историю. С одной стороны, генерические препараты дешевле и доступнее, производство их чаще всего уже локализовано на территории нашей страны, что позволяет обеспечить импортозамещение и фармакологическую независимость от колебаний рынка. Однако периодически возникают вопросы по качеству воспроизведенных лекарств и тезис «у дешевого лечения может быть высокая цена» периодически обсуждается практически во всех странах. Некоторые страны даже законодательно регулируют градации воспроизведенных лекарств. Клиническая микология – та отрасль медицинских знаний, где генерические препараты занимают довольно большую нишу. В последнее время исследования в этой области простираются появлениею резистентных к тербинафину форм дерматомицетов. Нами предпринята попытка на примере препаратов нафтфина гидрохлорида продемонстрировать, почему оригинальный препарат остается самым востребованным и комплаентным даже в условиях активной конкуренции.

Ключевые слова: дерматомикозы, противогрибковые препараты, нафтфина гидрохлорид, генерические аналоги, эффективность, безопасность, биоэквивалентность.

Для цитирования: Устинов М.В. Некоторые фармакоэкономические аспекты топической терапии в клинической микологии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 107–113. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00620

Lecture

Certain pharmacoeconomic aspects of topical therapy in clinical mycology

Mikhail V. Ustinov[✉]Central Polyclinic No. 2, Moscow, Russia
✉umderma@gmail.com**Abstract**

The issue of comparing efficacy and safety of original and generic drugs has already quite a deep history. On the one hand, generic drugs are cheaper and more accessible, and production of those most often has been already localized in our country, which makes it possible to ensure import substitution and pharmacological independence of market fluctuations. This is definitely important, but sometimes questions arise about the quality of the drugs reproduced and the thesis that “cheap treatment can be high-priced” is sometimes discussed in almost all countries. Some countries even regulate grades of the drugs reproduced. Clinical mycology represents a branch of medical knowledge where generic drugs occupy a fairly large niche. Recently, research in this field was stimulated by the emergence of terbinafine-resistant forms of dermatophytes. We have tried to demonstrate why the original drug remains the most popular and compliant, even in the situation of active competition, on the example of naftifine hydrochloride-based drugs.

Keywords: dermatophytoses, antifungal drugs, naftifine hydrochloride, generic analogues, efficacy, safety, bioequivalence.

For citation: Ustinov M.V. Certain pharmacoeconomic aspects of topical therapy in clinical mycology. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 107–113 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00620

Введение

Проблема микозов на дерматологическом приеме в амбулаторной практике остается актуальной не только в системе муниципального здравоохранения, но и для системы ведомственной медицины. Статистический анализ последнего десятилетия показателей работы дерматовенерологического отделения ФКУЗ «Центральная поликлиника №2 МВД России» свидетельствует о том, что доля дерматофитий кожи и ногтей остается практически неизменной и составляет около 20% первичной заболеваемости и около 35% общей обращаемости. Такая высокая доля обращаемости с микозами на смешанном приеме связана

с тем, что практически каждый больной требует контроля излеченности, а больные онихомикозами нуждаются в многомесячной терапии, что требует повторных явок за лекарственными препаратами.

Еще в 2014 г. один из глобальных аналитических образов клинических рекомендаций Великобритании по онихомикозам назвал перспективными направлениями в лечении онихомикозов следующие:

1. Физические методы лечения, в том числе хирургия, лазеры и фотодинамическую терапию.
2. Более глубокое понимание фармакокинетики и фармакодинамики противогрибковых лекарственных средств.

3. Большая роль комбинированной терапии: либо системной и топической, либо комбинаций системных антимикотиков, что должно улучшить эффективность и переносимость препаратов.

4. Более глубокое понимание резистентности к лекарственным препаратам.

5. Борьба с несоблюдением предписаний [1].

Спустя десятилетие практика показывает, что физические и хирургические методы не закрепились в клинических рекомендациях разных стран, в том числе и в Российской Федерации. С 2014 г. внимание мировой микологии приковано к теории «продольных канальцев» профессоров Ю.В. Сергеева и А.Ю. Сергеева, которая сформирована на рубеже тысячелетий и уже вошла в отечественные клинические рекомендации, что поменяло понимание использования различных лекарственных форм в лечении онихомикоза. Это останется российским приоритетом в клинической микологии, так же как и комбинированная терапия: к моменту признания ее перспективной в Великобритании, в России она уже повсеместно активно использовалась благодаря активности ее продвижения Национальной академией микологии с 2007 г. Впоследствии схемы с использованием комбинированных методик и применением растворов стали входить и в клинические рекомендации некоторых развитых стран [2].

Тренды резистентности и таксономии в микологии

Последние несколько лет бужируется тема резистентности к противогрибковым препаратам. И если резистентность к азолам кандида-инфекции и возбудителей системных микозов стала общеизвестной проблемой, то появление резистентных к тербинафину штаммов дерматофитов стало довольно неожиданным явлением. В 2019 г. в Индии, которая, по мнению многих авторов, с начала 2000-х годов была местом возникновения устойчивых к тербинафину штаммов, были впервые описаны и их геномные изменения [3]. В 2021 г. обобщены сведения об угрозе распространения этих штаммов в других регионах. В исследованиях приняли участие и группа российских ученых [4]. В России первое сообщение о привозном случае резистентного штамма *Trichophyton* из Индии датируется 2017 г. [5]. В 2024 г. уже сообщалось о выделении такого штамма у лиц, не посещавших другие страны [6]. Это пока не привело к каким-либо изменениям в нашей практической деятельности, но вызывает вопросы о причинах появления такой резистентности и перспективах смены доминирующего сегодня вида *T. rubrum* на устойчивые штаммы *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans*.

Не так давно мы также столкнулись с резистентностью к тербинафину в своей практике. К сожалению, в наших условиях нет возможности подтверждения конкретного вида возбудителя, но пациент приехал из южного региона, получал тербинафин практически без эффекта внутрь и наружно в стандартных дозах в течение 3 нед. Основываясь на литературных данных, что

Рис. 1. Типичная локализация резистентных к тербинафину форм дерматомикозов у мужчин (фото из архива автора).
Fig. 1. Typical localization of terbinafine-resistant dermatophytosis forms in males.



сексуально активные мужчины молодого возраста являются частой группой риска поражения паховой зоны устойчивым к тербинафину вариантом *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans* (называемым *T. indotinea*), мы использовали схемы лечения, предложенные для этого варианта: итраконазол внутрь 0,2 г/сут совместно с фиксированной комбинацией бетаметазона, клотrimазола и гентамицина. В течение 1 нед достигнут явный сдвиг в сторону излечения (рис. 1) [7, 8]. После этого наружно используемая стероидосодержащая фиксированная комбинация была заменена на оригинальный крем нафтифина гидрохлорида, и в таком режиме комбинированной терапии достигнуто полное клиническое и микологическое выздоровление. Мы понимаем, что сегодня в нашей стране пока мало данных по ведению резистентных микозов, что требует мониторирования ситуации и выделения принципов эффективной терапии подобных случаев.

Важно отметить, что на основе расшифровки геномов динамически изменяется и таксономия возбудителей дерматофитий, относящихся к микроскопическим мицелиальным грибам аскомицетам, составляющих семейство *Arthrodermataceae* порядка *Onygenales* (отдела *Ascomycota* царства *Fungi*) [9]. В настоящее время семейство *Arthrodermataceae* включает в себя 9 родов и 79 видов (2024 г.). Выявляемые геномные мутации могут в дальнейшем привести к изменениям таксономии, которые не только будут иметь научное значение, но и будут отражены в клинической фармакологии и клинической микологии как части активной дерматовенерологической практики.

Комплаентность антимикотической терапии и генерические препараты

Микозы кожи и ее придатков ввиду особенностей их эпидемиологии и биологии создают для специалистов проблему выполнения врачебных назначений. Вопрос сегодня не имеет радикального решения и остается перспективным направлением для изучения. С 1970-х годов стал применяться термин «комплаентность», означающий точное и осознанное выполнение пациентом рекомендаций врача в ходе лечения, в основном при обсуждении лекарственной терапии. Факторы комплаентности делят на 4 группы: связанные с пациентом, связанные с врачом, социально-экономические и обусловленные характером терапии [10]. Непосредственно в клинической практике для специалистов первостепенными являются факторы, используемые при выборе препаратов врачом для больного:

- клиническая эффективность;
- продолжительность курса;
- кратность приема;
- удобство применения;
- стоимость лечения;
- качество производства (репутация производителя);
- переносимость/безопасность;
- вкусовые/косметические качества;
- общая и санитарная культура больного [11, 12].

Очевидно, что по удобству применения топическая терапия микозов уступает системной, более энергозатратна и длительна, и кажется, что комплаентность должна быть ниже, чем в случае приема препаратов внутрь, но:

- оптимальные схемы терапии, например, онихомикоза, микроспории и т.п., все равно используют топиче-

ские препараты для повышения эффективности терапии на период «долечивания» и, по-хорошему, и далее для ранней профилактики реинфекции;

- побочные эффекты редки и неопасны и не зависят от количества принимаемых пациентом препаратов по сопутствующей патологии из-за отсутствия лекарственных взаимодействий и влияния на течение заболеваний;
- топические препараты обладают умеренной стоимостью;
- терапия субъективно более приемлема для основной возрастной целевой аудитории;
- схемы ежедневного нанесения просты и ориентируются на клиническую картину.

Можно сделать вывод, что комплаентность местной терапии микозов часто позволяет рассматривать ее в приоритете выбора схем лечения конкретного больного.

Из представленного большую значимость для успешной терапии микозов, как медленно протекающих инфекций, имеет стоимость лечения, а для ведомственного здравоохранения силовых министерств это является важным фактором. Вторым важным фактором в современных условиях будет импортозамещение, так как приоритет в снабжении лекарственными препаратами отдан отечественным производителям. Проводимые Обществом теледерматологии и национальным сервером дерматологии «Дermatология в России» ежегодные конференции на протяжении уже 6 лет демонстрируют успехи отечественной фармацевтической промышленности в воспроизведстве лекарственных препаратов для дерматовенерологии, и в том числе и микологических. В основном импортозамещение про-

Рис. 2. Современные концепции терапии и последующей профилактики онихомикоза.
Fig. 2. Modern concept of treatment and subsequent prevention of onychomycosis.

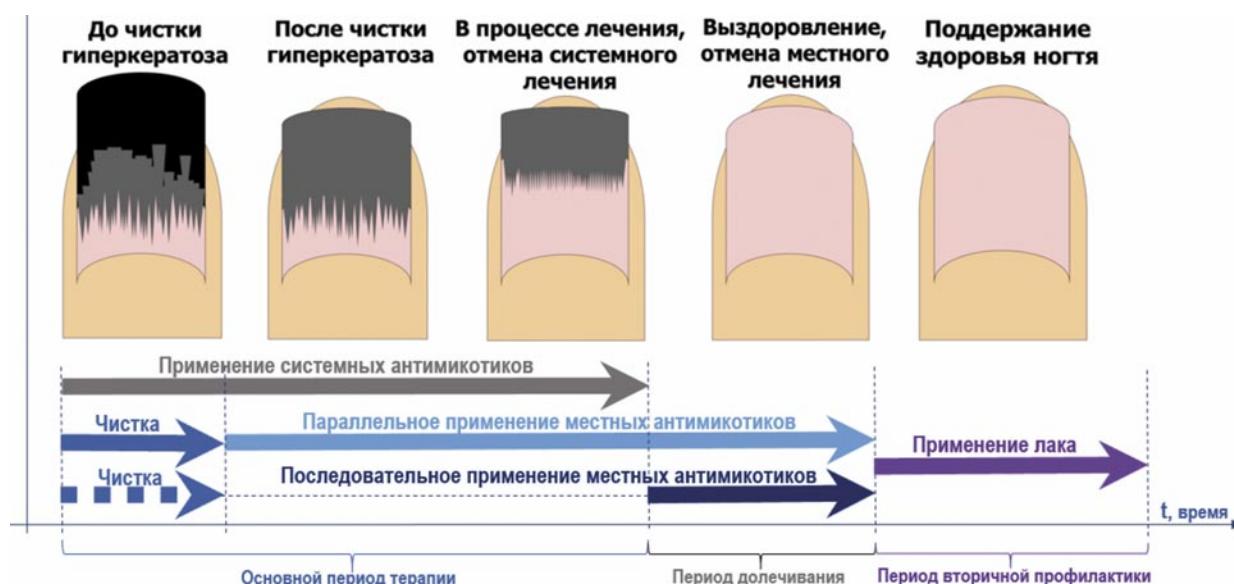
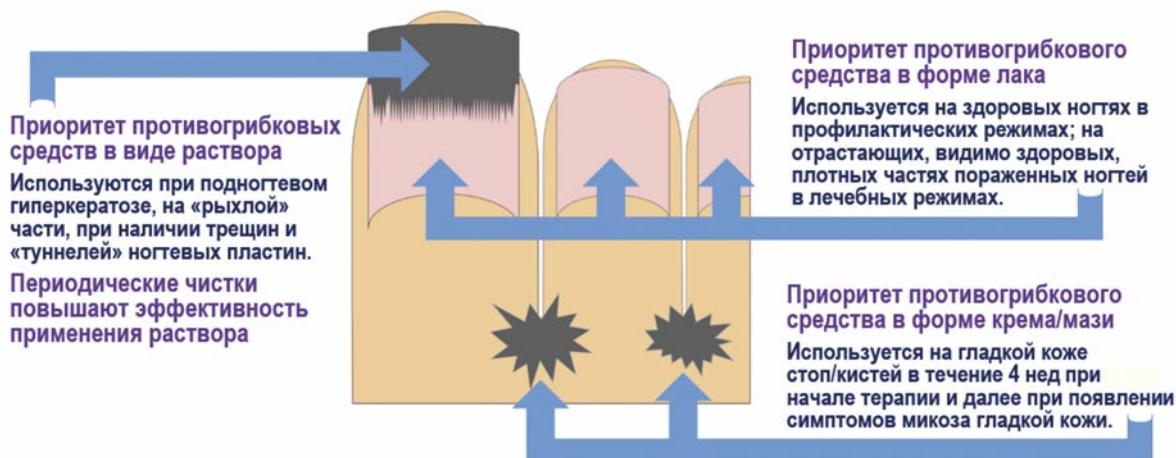


Рис. 3. Приоритетное применение различных форм выпуска противогрибковых препаратов при местной терапии онихомикоза.
Fig. 3. Priority use of various dosage forms of antifungal drugs for topical treatment of onychomycosis.



исходит за счет воспроизведенных лекарственных средств, часто называемых генериками, хотя это не совсем так. Согласно международному стандарту генерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригиналу. Особенности регистрации воспроизведенных препаратов в РФ заметно более либеральные, чем в большинстве развитых стран. Большое количество воспроизведенных лекарственных препаратов с большими ценовыми диапазонами не позволяют врачам четко ориентироваться в их качестве в нашей стране. У нас нет градации генерических препаратов, как, например, в США, где они делятся на два класса допуска. Класс А допуска подразумевает проведение полного комплекса исследований по эквивалентности с допуском отклонений до 3–4%, такие генерики могут быть заменой оригинальному препарату по материальным причинам. Если из комплекса испытаний исключаются исследования на терапевтическую эквивалентность, то генерикам присваивается код В, и такой препарат не может быть равнозначной заменой оригинальному препарату или генерику класса А. Более того, врачи выписывают именно препарат с конкретным наименованием, а не его «химическим» международным непатентованным наименованием, чтобы в аптеке провизор выдал именно конкретный препарат конкретного производителя, т.е. ровно противоположно нашему законодательству [13].

Современные аспекты противогрибковой терапии с акцентом на онихомикоз

Очень важным критерием эффективной терапии мицозов кожи и особенно мицозов ногтей является применение антимикотиков с доказанной эффективностью и безопасностью, что гарантируется применением в первую очередь оригинальных препаратов. И если для лечения мицозов гладкой кожи есть довольно большой

выбор топических препаратов, то для лечения онихомикоза в активной фазе рекомендован практически только один раствор нафтафина гидрохлорида. Да, безусловно, есть еще и лаки для лечения онихомикоза, но их роль в современных схемах лечения менее значимая, а вот где они однозначно предпочтительны, так это во вторичной профилактике онихомикоза (рис. 2, 3).

Такое особое внимание онихомикозу стоп уделяется прежде всего потому, что это более 50% диагнозов всех мицозов на приеме нашего отделения. В структуре поражений ногтей, по нашим данным, онихомикоз преобладает и составляет около 80%, что заметно отличается от общепризнанной статистики в 50% [14], при этом возрастная эпидемиология онихомикоза с преобладанием группы старше 60 лет совпадает с общепопуляционной [15]. Ведомственной особенностью является значительное преобладание мужчин, при этом важно понимать, что мужской пол и пожилой возраст изначально рассматриваются не только как факторы риска заболевания, но и как факторы снижения комплаентности [16], что увеличивает требования к видимой эффективности терапии. Кроме того, в пожилом возрасте системная терапия или системная составляющая комбинированной терапии может быть ограничена к применению по ряду объективных причин, таких как прием лекарств, сопутствующая патология и т.п. Поэтому важность топических схем имеет особое значение. Кроме того, есть общепринятые показания для применения только местной терапии при онихомикозе:

- заболевание ограничено вовлечением не более трех ногтей и дистальным поражением до 30% площади ногтевых пластинок;
- матрикс ногтевой пластины не вовлечен;
- поверхностный белый онихомикоз;
- дети с тонкими, быстрорастущими ногтями;
- невозможность системной пероральной терапии;

- профилактика у пациентов с риском рецидива (для лака) [17].

Ранее нами было представлено сообщение об фармакоэкономических аспектах лечения онихомикоза, где при анализе аналогичных клинических ситуаций была показана материальная выгода именно наружной терапии [18]. В ситуации, когда системная терапия невозможна или не показана, следует помнить о понятии микотического процесса и о том, что онихомикоз не возникает без микоза гладкой кожи окружающих тканей, как первоисточника проникновения грибков в ткани ногтевого комплекса, даже когда сам диагноз поражения гладкой кожи не столь очевиден. Именно микотический процесс делает необходимым параллельное наружное лечение микозов гладкой кожи кистей/стоп при онихомикозах препаратами в виде кремов [19, 20]. Рационально при этом использовать то же действующее вещество, что и в растворе, используемом для лечения онихомикоза. В нашей стране это практически всегда будет нафтифина гидрохлорид как препарат первого выбора. Препарат ингибитирует сквален-2,3-эпоксидазы, что приводит к снижению образования эргостерола, ключевого элемента построения клеточной мембранны возбудителя, и обеспечивает надежныйfungicidnyy effect. Лекарственные формы нафтифина гидрохлорида обеспечивают высокие, длительно сохраняющиеся концентрации действующего вещества (растворы – в очагах под ногтевого гиперкератоза, кремы – в гладкой коже), при этом системная абсорбция препарата минимальна, что обуславливает безопасность его применения. Кроме того, отсутствие системной формы выпуска препарата минимизирует возможность возникновения резистентности. Заслуживает упоминания противовоспалительная и антибактериальная активность препарата, более востребованная при дисгидротических формах микозов [21, 22].

Нафтифина гидрохлорид: выбор на современном этапе

Оригинальный препарат нафтифина гидрохлорид Экзодерил®, прошедший множество клинических испытаний, подтверждающих его эффективность, безопасность и профиль побочных эффектов, длительное время на территории нашей страны не имел генетических аналогов. Именно с использованием оригинального препарата профессора Ю.В. Сергеев и А.Ю. Сергеев на основании изящного по своей простоте исследования с бриллиантовым зеленым показали практическую значимость растворов в лечении онихомикозов, и эта концепция изменила современные представления о тактике терапии микотических поражений ногтей [23]. Но на начало 2025 г., по данным интернет-ресурса «Регистр лекарственных средств России», в стране существует более 20 зарегистрированных препаратов нафтифина гидрохлорида, из которых более половины доступны в аптеках. Врачу сложно не ошибиться с выбором конкретного препарата для своих больных, так как самостоятельно оценить качество генетических

препараторов невозможно. Выбор препарата по ценовому диапазону в данном случае тоже сомнителен. Как показывает практика, до 80% цены на оригинальные препараты составляют вложения в исследования, в значительной части на эффективность и безопасность, в то время как генетические препараты подтверждают по российскому законодательству только биоэквивалентность, а значит, возможны различия в качестве вспомогательных веществ, технологии производства и контроле качества. Кроме того, для генетиков именно в нашей стране характерно не столь значимое отличие по ценовому диапазону с оригинальными препаратами, как это принято в развитых странах [13]. Поэтому в целом критерий «цена-качество» и выбор врачей и пациентов все равно склоняется в отношении нафтифина гидрохлорида в пользу оригинального препарата. Это подтверждается сравнительным анализом индекса Вышковского различных препаратов на основе нафтифина гидрохлорида. Индекс Вышковского – параметр, характеризующий информационную востребованность конкретного лекарственного средства. Высокое значение этого параметра для конкретного лекарства указывает на его признание медицинским и фармацевтическим сообществами и пациентами [24]. И по данным РЛС на январь 2025 г. оригинальный препарат в разы превосходит по запросам не только большинство доступных генетиков, но даже ненамного и само название «нафтифин» (1,294 против 1,266), иначе говоря, в России нафтифина гидрохлорида ассоциирован в первую очередь с оригинальным препаратом нафтифина гидрохлорида. И такая тенденция сохраняется на протяжении всего периода наблюдения с момента появления первых генетических препаратов. При этом в топ-5 по индексу Вышковского входят еще 4 генетика российского производства, которые в ценовом диапазоне (оценка по 10 мл раствора 1% нафтифина гидрохлорида и по 15,0 крема) наглядно подтверждают тезис о не такой уж значимой разнице по цене в основных аптечных сетях. Вероятно, именно поэтому врачи, провизоры и пациенты рациональный фармакоэкономический выбор препарата нафтифина гидрохлорида осуществляют в контексте клинической безопасности и эффективности и отдают предпочтение оригинальному препарату, который гарантирует качественную доказательную базу по надлежащей клинической практике (эффективность, безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта) и жесткий контроль качества по стандартам надлежащей производственной практики. Немаловажным преимуществом оригинального препарата является и набор вспомогательных веществ в лекарственных формах, которые не только обеспечивают лучшее проникновение действующего вещества в зоны поражения, но и обладают косметическими свойствами и приятной органолептикой. Так, в состав раствора Экзодерил® входит пропиленгликоль – спирт, который в косметическом производстве используется для увлажнения кожи и ее придатков, улучшая свойства кожного барьера и создавая неблагоприятные условия

для размножения грибковой (и не только!) флоры [27]. А в состав крема входят ингредиенты (включая эмолент), которые смягчают и увлажняют кожу, способствуя смягчению трещин и минимизацию шелушения, благодаря чему он снимает зуд и покраснение, способствует более быстрому регрессу симптомов воспаления и, как следствие, улучшению качества жизни больного. Благодаря таким пенетрирующим системам липофильтные и кератинофильтные свойства самого нафтифина реализуются в полном объеме и позволяют оригинальному препарату дольше сохраняться в месте нанесения, а также оптимизируются условия в ногтевом ложе для нормализации отрастания ногтевой пластины [25, 28].

Тренд использования растворов при лечении выявил и проблему точности нанесения и связанного с ней излишнего перерасхода препаратов. Препарат Экзодерил® раствор имеет удобную крышку-капельницу, что дает повышение точности нанесения препарата на ноготь и более экономное дозирование, и хотя в моменте имеет место несколько большая стоимость препарата, но как итог пациент получает экономическую выгоду за счет эффективности препарата, безопасности, низкой ре-

зистентности, целевого попадания на колонии возбудителя и низкого расхода и в результате – здоровые ногти [27].

Заключение

Таким образом, оригинальный препарат нафтифина гидрохлорида (Экзодерил®) представляет собой тот самый случай, когда видимые ценовые конкурентные преимущества, в реальной практике показывают меньшую экономическую эффективность. Поэтому Экзодерил® является препаратом выбора для лечения больных с онихомикозом и микозом кожи среди других его воспроизведенных аналогов. Он широко используется как в качестве монотерапии, так и в комплексе с системной терапией онихомикоза благодаря таким свойствам, как глубокое проникновение раствора вглубь ногтя, возможность сочетать крем и раствор в комплексной терапии, а также минимальный риск резистентности, в том числе из-за отсутствия системной формы выпуска [23, 27, 28].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Ameen M, Lear JT, Madan V et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171(5):937-58. DOI: 10.1111/bjd.13358
2. Gupta AK, Paquet M. Management of Onychomycosis in Canada in 2014. *J Cut Med Surg* 2014;p.1-14. DOI 10.2310/7750.2014.14090
3. Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J et al. A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fung Gen Biol* 2019;133:103266. DOI: 10.1016/j.fgb.2019.103266
4. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(7):1582-6. DOI: 10.1111/jdv.17241
5. Ларionов М.Д., Чилина Г.А., Богданова Т.В., Пчелин И.М. Редкий клинический случай дерматомикоза гладкой кожи и крупных складок, вызванного грибом Trichophyton mentagrophytes экзотического генотипа. *Проблемы медицинской микологии*. 1995;19(2). Larionov M.D., Chilina G.A., Bogdanova T.V., Pchelin I.M. A rare clinical case of dermatomycosis of smooth skin and large folds caused by the fungus Trichophyton mentagrophytes of exotic genotype. *Problems of Medical Mycology*. 1995;19(2) (in Russian).
6. Гущин А.Е., Романова И.В., Ильин Л.А., Потекаев Н.Н. Первое описание случаев поверхностных микозов, вызванных устойчивым к аллиаминалам (тербинафину) «индийским» видом дерматомицетов – Trichophyton indotinea, в российской дерматовенерологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(5):581-90. Gushchin A.E., Romanova I.V., Ilyin L.A., Potekaev N.N. The first description of cases of superficial mycoses caused by the alliamine-resistant (terbinafine) "Indian" species of dermatomycetes - Trichophyton indotinea, in Russian dermatovenereological practice. *Clinical dermatology and venereology*. 2024;23(5):581-90 (in Russian).
7. Chua KYL, Halliday CL, Chen ShC-A et al. Treatment-resistant tinea caused by Trichophyton indotinea in Australia. *Med J Aust* 2024;221(4):192-4. DOI: 10.5694/mja2.52386
8. Firooz A, Lotfali E, Fattahi M et al. A Case of Terbinafine-Resistant *Tinea Cruris* Caused by *Trichophyton tonsurans*. *Case Rep Dermatol Med* 2021;9611072. DOI: 10.1155/2021/9611072
9. Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. О новой классификации дерматофитов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022;25(2):105-8. DOI: 10.17816/dv108494
Pchelin I.M., Sergeev A.Yu. On a new classification of dermatophytes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2022;25(2):105-8. DOI: 10.17816/dv108494 (in Russian).
10. Осиенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):27-31.
Osipenko M.F., Livzan M.A., Bikbulatova E.A. "Compliance" of the patient as one of the factors determining the effectiveness of eradication therapy. *Therapeutic archive*. 2014;86(2):27-31 (in Russian).
11. Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. *РМЖ*. 2009;17(5):380-3.
Belousova E.D. The problem of compliance in patients suffering from epilepsy. *RMJ*. 2009;17(5):380-3 (in Russian).
12. Старостина Е.Г. Психические расстройства и комплаентность. The LifeScan MONITOR. МОНИТОР. Приложение для врачей. 2005. Режим доступа: http://www.voed.ru/psi_dist_and_complaent.htm
Starostina E.G. Mental disorders and compliance. The LifeScan MONITOR. Application for doctors. 2005. Available at: http://www.voed.ru/psi_dist_and_complaent.htm (in Russian).
13. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *РМЖ*. 2008;(5):333.
Tarlovskaya E.I. Generics and original drugs: the view of a practicing physician. *RMJ*. 2008;(5):333 (in Russian).
14. Рёкен М., Шелер М., Заттлер Э., Бургдорф В. Атлас по дерматологии. М.: МЕДпресс-информ, 2012; с.362-3.
Reken M., Scheler M., Sattler E., Burgdorf V. *Atlas of Dermatology*. Moscow: MEDpress-inform, 2012; p.362-3 (in Russian).
15. Baswan S, Kasting GB, Li SK, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses* 2017;60(5):284-95.

16. Lynch SS. Adherence to a Drug Regimen. Reviewed/Revised Jul 2022. University of California San Francisco School of Pharmacy.
17. Singal A, Kayarkatte MN. Management of dermatophytosis of nail and hair. *Clin Dermatol Rev* 2017;(1):S30-3. DOI: 10.4103/CDR.CDR_31_17
18. Устинов М.В. Фармакоэкономические аспекты терапии онихомикозов. *Лечебный врач*. 2016;(5).
19. Устинов М.В. Pharmacoeconomic aspects of onychomycosis therapy. Attending physician. 2016;(5) (in Russian).
20. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е издание. М.: Национальная академия микологии, 2007.
21. Sergeev A.Yu. Fungal diseases of nails. 2nd edition. Moscow: National Academy of Mycology, 2007 (in Russian).
22. Устинов М.В. Акценты ведения пациентов с онихомикозом после курса лечения. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017;(1):94-7.
23. Устинов М.В. Accents in the management of patients with onychomycosis after a course of treatment. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2017;(1):94-7 (in Russian).
24. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: A Review. *J Cutaneous Med Surg* 2008;12(2):51-8.
25. Muhlbacher JM. Naftifine: a topical allylamine antifungal agent. *Clin Dermatol* 1991;(9):479-85.
26. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007;(3):9-16.
27. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V., Sergeev V.Yu. New concepts of pathogenesis, diagnostics and therapy of onychomycosis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2007;(3):9-16 (in Russian).
28. Вышковский Г.Л. Динамика основных индексов фармацевтического рынка России. *Экономическая наука современной России*. 2007;(S1). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-osnovnyh-indeksov-farmatsevticheskogo-ryntka-rossii>
29. Vyshkovsky G.L. Dynamics of the main indices of the pharmaceutical market of Russia. *Economic science of modern Russia*. 2007;(S1). Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-osnovnyh-indeksov-farmatsevticheskogo-ryntka-rossii> (in Russian).
30. Касихина Е.И. Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы. *Consilium Medicum*. 2024;26(8).
31. Kasikhina E.I. Therapy of skin mycoses: answers to current questions. *Consilium Medicum*. 2024;26(8) (in Russian).
32. Ghannoum M et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4369-72.
33. Общая характеристика лекарственного препарата Эксодерил® раствор. Информационный портал Евразийского экономического союза. Режим доступа: <https://eec.eaeunion.org/> Дата обращения: 17.04.2025.
34. General characteristics of the medicinal product Exoderil® solution. Information portal of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://eec.eaeunion.org/> Accessed: 17.04.2025 (in Russian).
35. Инструкция по медицинскому применению Эксодерил® крем. Государственный реестр лекарственных средств. 17.04.2025.
36. Instructions for medical use Exoderil® cream. State Register of Medicines. 17.04.2025 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Устинов Михаил Владимирович – зав. дерматовенерологическим отд-нием, советник отд-ния фундаментальной косметологии и дерматовенерологии ФКУЗ «ЦП №2 МВД России». Е-mail: umderma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9282-5066

Поступила в редакцию: 27.03.2025

Поступила после рецензирования: 03.04.2025

Принята к публикации: 10.04.2025

ЭКЗОДЕРИЛ®

ЭКСПЕРТ В ЛЕЧЕНИИ ГРИБКА КОЖИ И НОГТЕЙ^{1,2}



RU2411104027

АО «САНДОЗ», 125315, МОСКВА, ЛЕНИНГРАДСКИЙ ПРОСПЕКТ, д.70.
тел. +7 (475) 660-75-09. WWW.SANDOZ.RU

1. ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ КОЖИ, ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ НОГТЕЙ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. ПОД РЕД. Л.С. СТРАЧУНСКОГО, Ю.Б. БЕЛОУСОВА, С.Н. КОЗЛОВА. 2007

2. СОГЛАСНО ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭКЗОДЕРИЛ® РАСТВОР, КРЕМ, ЛП-№006710-ЕР-РУ, ПН011273/01 ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

МАТЕРИАЛ
ПРЕДНАЗНАЧЕН
ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ/ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Received: 27.03.2025

Revised: 03.04.2025

Accepted: 10.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Mikhail V. Ustinov – head of the department, Central Polyclinic No. 2. E-mail: umderma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9282-5066



Гангренозная пиодермия, язвенная форма как симптом болезни Крона: клинический случай

Л.В. Тарасова¹, Н.В. Краснова², Г.Г. Гималиева², И.В. Кольцова^{2,3}, Ю.В. Цыганова¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

²БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

³ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия

Аннотация

Гангренозная пиодермия представляет собой редкое нейтрофильное заболевание кожи, с которым сталкиваются в клинической практике дерматовенерологи. Это тяжелое состояние характеризуется образованием болезненных язв с некротическим компонентом и часто ассоциировано с системными заболеваниями, такими как воспалительные патологии кишечника, ревматоидный артрит и гематологические нарушения. Этиология заболевания остается до конца не изученной, хотя современные исследования указывают на ключевую роль нарушений в работе иммунной системы, включая дисрегуляцию нейтрофилов и цитокиновый дисбаланс. В статье приводится детальный анализ клинического случая язвенной формы гангренозной пиодермии у пациента с болезнью Крона и множественной сопутствующей патологией. Обсуждаются особенности течения заболевания у пациента с воспалительным заболеванием кишечника, ревматоидным артритом и другими системными нарушениями. Подчеркивается важность междисциплинарного подхода с участием дерматолога, ревматолога и гастроэнтеролога для ранней диагностики первичного заболевания и разработки оптимальной тактики ведения пациента. Анализируются применяемые методы лечения, включая местную терапию, системные глюкокортикоиды, биологическую терапию и коррекцию сопутствующей патологии, которые привели к регрессу кожных проявлений.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, язвенная форма, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, стероидзависимость, ревматоидный артрит.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Кольцова И.В., Цыганова Ю.В. Гангренозная пиодермия, язвенная форма как симптом болезни Крона: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 114–118. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00621

Gangrenous pyoderma, ulcerative form as a symptom of Crohn's disease: a clinical case

Larisa V. Tarasova¹, Nadezhda V. Krasnova², Gelia G. Gimaleeva², Irina V. Koltsova^{2,3}, Yulia V. Tsyananova¹

¹ Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

² Republican Dermatovenerologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

³ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract

Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic skin disease encountered in clinical practice by dermatovenerologists. This severe condition is characterized by the formation of painful ulcers with a necrotic component and is often associated with systemic diseases, such as inflammatory bowel pathologies, rheumatoid arthritis and hematological disorders. The etiology of the disease remains unclear, although modern studies indicate a key role of disorders in the immune system, including neutrophil dysregulation and cytokine imbalance. The article provides a detailed analysis of a clinical case of ulcerative pyoderma gangrenosum in a patient with Crohn's disease and multiple comorbidities. The features of the disease course in a patient with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis and other systemic disorders are discussed. The importance of an interdisciplinary approach involving a dermatologist, rheumatologist and gastroenterologist for early diagnosis of the primary disease and development of optimal patient management tactics is emphasized. The treatment methods used, including local therapy, systemic glucocorticoids, biological therapy and correction of concomitant pathology, which led to regression of skin manifestations, are analyzed.

Keywords: pyoderma gangrenosum, ulcerative form, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, steroid dependence, rheumatoid arthritis.

For citation: Tarasova L.V., Krasnova N.V., Gimaleeva G.G., Koltsova I.V., Tsyananova Yu.V. Gangrenous pyoderma, ulcerative form as a symptom of Crohn's disease: a clinical case. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 114–118 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00621

Введение

Гангренозная пиодермия (ГП) – редкое тяжелое нейтрофильное заболевание кожи, характеризующееся болезненными язвами с некротическим компонентом. Впервые была описана в 1930 г. американскими дерматологами Х. Бранстингом, П. Олири и У. Гетцом как атипичная ГП [1]. Первоначально предполагалось, что заболевание имеет инфекционную природу, поскольку клинические проявления напоминали пиодермии, вызванные бактериями (стрептококками и стафилококками).

В середине XX в. исследователи пытались выделить специфического возбудителя, однако результаты были противоречивыми. Хотя у некоторых пациентов обнаруживалась сопутствующая бактериальная инфекция, антибиотикотерапия не приводила к излечению, что указывало на более сложный механизм развития болезни [2].

К 1970-м годам накопилось достаточно данных, свидетельствующих о ключевой роли иммунных нарушений в развитии ГП. Было замечено, что заболевание часто ассоциируется с аутоиммунными и воспалитель-

ными патологиями, такими как язвенный колит, болезнь Крона, ревматоидный артрит и гематологические злокачественные новообразования [3]. Это привело к гипотезе о том, что ГП является реактивным дерматозом, возникающим на фоне системного воспаления.

Важным этапом в изучении ГП стало открытие аутогенетивных синдромов, включающих это заболевание в свой спектр: РАРА-синдром (связан с мутациями в гене *PSTPIP1*) [4], PASH-синдром OMIM #617130 и PASS-синдром. Эти находки подтвердили генетическую предрасположенность к ГП и ее связь с нарушениями врожденного иммунитета.

Сегодня ГП рассматривается как нейтрофильно-определяющее аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат: дисрегуляция иммунного ответа (избыточная активация нейтрофилов, макрофагов и Th17-клеток), aberrantная цитокиновая сигнализация (повышенная выработка фактора некроза опухоли α – TNF-α, интерлейкинов – IL-1β, IL-8, IL-17), способствующая хроническому воспалению [5]. Мутации в генах *NOD2/CARD15*, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), объясняют частую коморбидность ГП и ВЗК [6] и нарушение микробиоты кишечника, которое может провоцировать как ВЗК, так и ГП через механизмы молекулярной мимикрии и системного воспаления [7].

ГП остается редким заболеванием с распространностью около 3–10 случаев на 1 млн человек в год [8]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, но описаны случаи у детей и пожилых. Женщины болеют несколько чаще мужчин (соотношение 3:2) [8–12]. Существуют значительные географические различия по коморбидности с системными заболеваниями. В Северной Америке и Европе до 50% случаев ассоциированы с ВЗК [9, 10]. В азиатских странах (Япония, Корея) эта ассоциация встречается реже – около 20–30% случаев [11]. На Ближнем Востоке чаще отмечается связь с гематологическими заболеваниями [12].

ГП является диагнозом исключения, что часто приводит к задержке терапии. Отсутствие патогномоничных гистологических или лабораторных маркеров требует тщательной дифференциальной диагностики с инфекционными язвами, васкулитами (грануломатозом с полиангитом), трофическими нарушениями и злокачественными процессами. В 10% случаев ГП изначально диагностируется как другое заболевание [9, 13].

Исходя из сказанного, учитывая редкость болезни ГП, описание клинического случая язвенной формы при болезни Крона с множественными сопутствующими патологиями представляется достаточно актуальным.

Клинический случай

Пациент Д. 50 лет (1973 года рождения) впервые обратился в БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Чувашии в марте 2024 г. с жалобами на болезненные высыпания на коже нижних конечностей и ягодиц.

Считает себя больным с 2021 г., когда впервые заметил болезненные высыпания в области левого локтевого сустава. Появление высыпаний ни с чем не связывает. Со слов пациента, наблюдался периодически у дерматовенеролога амбулаторно по месту жительства с небольшим улучшением. Ухудшение кожного процесса с ноября 2023 г. Назначено лечение антибактериальным препаратом группы фторхинолонов (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) с последующим переходом на препарат группы макролидов (азитромицин по 250 мг 1 раз в сутки в течение 9 дней). Наружно раствор Фукорцина 7 дней.

Ввиду отсутствия положительной клинической динамики и распространенности высыпаний в марте 2024 г. был направлен в Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Чебоксары на консультацию.

На момент осмотра кожный патологический процесс носил распространенный характер. На коже передней поверхности голеней бляшки багрового цвета, в области ягодиц глубокие язвы с гнойным содержимым, в области предплечий и нижних конечностей рассеянные нормотрофические рубцы (рис. 1, а, б). На коже тыльной поверхности стоп множественные рассеянные язвы с подрытыми краями, в области второго пальца левой стопы серпигинирующая язва (рис. 1, в, г). На слизистой оболочке ротовой полости в области щек, твердого неба – эрозивно-язвенные очаги с четкими контурами до 1,5 см в диаметре с белесоватым налетом. В области углов рта эрозии и трещины (рис. 1, д, е). Вне очагов кожные покровы и слизистые оболочки чистые, без высыпаний. Ногти без патологических изменений. Лимфатические узлы (шейные и подчелюстные) не пальпируются. Дермографизм красный, нестойкий. Наследственность по кожным заболеваниям и аллергоанамнез не отягощен.

Сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит (серопозитивный, поздняя стадия, активность 3, DAS28 5,6), эрозивный (рентгенологическая стадия II–III), функциональный класс II, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду более 500 Ед/мл. Миокардиодистрофия с нарушением ритма (одиночная парная наджелудочковая экстрасистолия, эпизоды ускоренного наджелудочкового ритма). Хроническая сердечная недостаточность I стадии с фракцией выброса 60%, функциональный класс III. Облитерирующий тромбангиит (атеросклероз) нижних конечностей. Полипы желчного пузыря. Хронический панкреатит, болевой, с экзокринной недостаточностью, стадия умеренного обострения. Генерализованный артроз суставов кистей и стоп. Синдром карпального канала.

На постоянной основе принимает метотрексат 15 мг/нед с 2017 г. с последующим увеличением дозировки до 25 мг/нед с добавлением гормональной терапии (преднизолон 7,5 мг/сут), лефлуномид 20 мг/сут, бисупролол 10 мг, аторвастатин 40 мг.

Согласно лабораторным данным, у пациента имеются признаки воспаления, которые указывают на активный процесс, связанный с ревматоидным артритом или яз-

Рис. 1. Пациент Д., 50 лет. Состояние до начала наружной терапии.
Fig. 1. Patient D., 50 years. Condition before external therapy.



венной пиодермиеей (С-реактивный белок 21,8 мг/л и скорость оседания эритроцитов 50 мм/ч). Снижение гемоглобина и других показателей (гемоглобин 126 г/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците 25 пг) могут указывать на анемию хронического течения. Повышение печеночных трансфераз возможно на фоне приема метотрексата, повышенный альбумин и креатинин требует дальнейшей диагностики со стороны почек (аланинаминотрансфераза 64 Ед/л, аспартатамино-трансфераза 50 Ед/л, альбумин/креатинин в моче 300 мг/г). Значительно повышен ревматоидный фактор (126,86 МЕ/мл), что подтверждает имеющийся диагноз.

На основании данных клинической картины и результатов обследования пациенту установлен диагноз: ГП, язвенная форма. Исходя из сопутствующей патологии рекомендованы отмена препарата метотрексат, консультация ревматолога для пересмотра назначения цитостатической терапии, а также консультация га-

строэнтеролога для исключения ВЗК. Назначено местное лечение антибактериальным препаратом в комбинации с противомикробным на 2 нед с последующим переходом на повязки, содержащие метилурациловую мазь, до полного разрешения высыпаний. Продолжить прием: лефлуномида, бисопролола, аторвастатина.

Данные дообследования: фекальный кальпротектин – 301,0 мкг/г, по результатам фиброгастродуоденоскопии – эритематозная рефлюкс-гастродуоденопатия. Эритематозный эзофагит с признаками застойной дуоденопатии. Фиброколоноскопия: терминальный илеит, очаговый проктосигмоидит, внутренний геморрой. Взята биопсия. Осмотрен гастроэнтерологом: терминальный илеит, проктосигмоидит, риск ВЗК. После результатов гистоморфологии, отвечающей описанию болезни Крона, пациенту был выставлен впервые диагностированный эпизод данного ВЗК. Назначения: увеличение дозы преднизолона до 40 мг с последующим снижением дозы препарата до 10 мг в течение 2 мес +

Рис. 2. Пациент Д., 50 лет. Состояние после лечения: полная эпителизация язвенных дефектов кожи.
Fig. 2. Patient D., 50 years. Condition after treatment: complete epithelialization of ulcerative skin defects.



месалазин 400–500 мг два раза в день в течение месяца, а также полиферментные препараты.

На фоне проводимого лечения и отмены цитостатического препарата отмечается полный регресс высыпаний с остаточной поствоспалительной пигментацией (рис. 2).

Через 2 мес на фоне снижения дозы преднизолона отмечены возникновение новых язвенных дефектов кожи, появление сильной изжоги, болей в животе с диареей до 7 раз в сутки без примесей крови, снижение массы тела на 6 кг за месяц, симметричные боли в суставах конечностей, что было расценено как обострение болезни Крана, стероидзависимое состояние. Было принято решение о старте биологической терапии. Препаратором выбора стали анти-IL-12/23-моноклональные антитела – устекинумаб.

На фоне терапии устекинумабом клиническая ремиссия – полное исчезновение абдоминального, кожного и суставного синдромов – произошла синхронно со стабилизацией лабораторных показателей через 8 нед, эндоскопическая ремиссия – через 12 нед.

Рекомендовано продолжить наблюдение у гастроэнтеролога, ревматолога с корректировкой лечения ревматоидного артрита с учетом кожных проявлений и минимизировать риски полипрагмазии и лекарственных взаимодействий.

Обсуждение

ГП остается одной из наиболее сложных диагностических и терапевтических задач в современной дерматологии.

Представленный клинический случай 50-летнего пациента с язвенной формой ГП на фоне болезни Крана, осложненной ревматоидным артритом и сердечно-сосудистой патологией, наглядно демонстрирует типичные проблемы ведения таких больных. Как отмечают E. Riocco и соавт. [14], среднее время установления правильного диагноза при ГП составляет 5–7 мес, что согласуется с нашими наблюдениями и подчеркивает необходимость включения этого заболевания в алго-

ритмы дифференциальной диагностики болезненных язвенных поражений кожи.

Особый интерес представляет анализ терапевтических ограничений в нашем случае. Использованы классические схемы лечения, отвечающие актуальным клиническим рекомендациям и описаниям U. Wollina и соавт. [15], где применялись биологические препараты.

Такой подход, соответствующий рекомендациям A. Partridge и соавт. [16] для пациентов с полиорганной патологией, позволил достичь клинической ремиссии через 12 нед, что соответствует средним показателям эффективности (68–72%) в аналогичных сложных случаях.

Ключевым аспектом успешного ведения пациента стало междисциплинарное сотрудничество, что находит подтверждение в исследованиях J. Dissemend и соавт. [17], демонстрирующих 40% улучшение исходов при совместном ведении больных дерматологами, ревматологами и гастроэнтерологами. Особую важность такой подход приобретает у пациентов с кардиоваскулярными рисками, выраженной полиморбидностью и ограниченными возможностями медикаментозной терапии.

Следует отметить, что стандартизованные протоколы лечения ГП в настоящее время отсутствуют. Традиционная терапия (кортикоиды, циклоспорин) демонстрирует эффективность лишь у 50% пациентов [8, 13]. Биологические препараты (анти-TNF- α , анти-IL-12/23) показывают многообещающие результаты [16], хотя их применение у нашего пациента подлежало предварительному внимательному анализу ввиду множественных сопутствующих патологий и риска инфекционных осложнений. Перед назначением препарата группы анти-IL-12/23 устекинумаба все возможные инфекционные очаги в организме пациента были еще раз изучены и санированы, оценены сосудистый возраст, функция всех органов и систем. Решение старта терапии биологическим препаратом дало шансы пациенту на значительное улучшение качества жизни при меньшем объеме побочных эффектов в сравнении с длительной гормональной терапией. Эффект от использования устекинумаба был достаточно быстрым и значительным. Лишь первое время дополнительно использовалась местная терапия в виде антисептических повязок для ускорения заживления язв, которые вскоре подверглись самостоятельной регрессии.

ГП – сложное заболевание и может являться маркером системного воспаления, требующего комплексного подхода. Представленный клинический случай иллюстрирует сложности диагностики, особенно у пациентов с коморбидной патологией. Раннее выявление системных заболеваний, индивидуальный подбор терапии и междисциплинарное ведение – ключевые факторы в прогнозе для улучшения качества жизни пациентов с ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Bransting LA, Gockerman WH, Oleary A. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases in adults. *Arc Derm Syphilol* 1930;22(4):655-80. doi: 10.1001/archderm.1930.01440160053009
2. Powell FC, Su D, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):395-409. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90428-4
3. Alavi A, French LE, Davis MD et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(3):355-72. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7
4. Wise CA, Gillum JD, Seidman CT et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genetics* 2002;11(8):961-9. DOI: 10.1093/hmg/11.8.961
5. Maverakis E, Marzano AV, Le ST et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers* 2020;8(1):1-19. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x
6. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006;333(7560):181-4. DOI: 10.1136/bmj.333.7560.181
7. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):213-27. DOI: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.fg
8. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA et al. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):409-13. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
9. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015;(350):2958. DOI: 10.1136/bmj.h2958
10. Xu A, Balgobind A, Strunk A et al. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(2):425-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.001
11. Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, Mortality, and Disease Associations of Pyoderma Gangrenosum in the United Kingdom: A Retrospective Cohort Study. *J Investig Dermatol* 2012;132(9):2166-70. DOI: 10.1038/jid.2012.130
12. Mak WY, Zhao MN, SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;(35):380-9. DOI: 10.1111/jgh.14872
13. Yamamoto T, Yamasaki K, Yamanaka K et al. Japanese Dermatological Association Pyoderma Gangrenosum Treatment Guidelines Drafting Committee. Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol* 2023;50(9):253-75. DOI: 10.1111/1346-8138.16845
14. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina A et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1008-17. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x
15. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: Pathogenetic oriented treatment approaches. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2014;164(13):1-13. DOI: 10.1007/s10354-014-0285-x
16. Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF et al. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol* 2018;(179):240-1. DOI: 10.1111/bjd.16485
17. Dissemont J, Marzano AV, Hampton PJ, Ortega-Loayza AG. Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options. *Drugs* 2023;83(14):1265-7. DOI: 10.1007/s40265-023-01931-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». ORCID: 0000-0003-1496-0689

Краснова Надежда Васильевна – главный врач БУ РКВД. ORCID: 0000-0002-4021-5116; SPIN-код: 5852-2210

Гималиева Гелия Гарефетдиновна – зав. консультативно-диагностическим отд-нием, врач-дерматовенеролог БУ РКВД. ORCID: 0000-0002-4861-447X; SPIN-код: 5867-2990

Кольцова Ирина Владимировна – врач-дерматовенеролог, ст. преподаватель каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО МарГУ, БУ РКВД. ORCID: 0000-0003-2853-9000; SPIN-код: 3851-2131

Цыганова Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», врач-гастроэнтеролог. ORCID: 0000-0002-8339-9496

Поступила в редакцию: 01.04.2025

Поступила после рецензирования: 15.04.2025

Принята к публикации: 17.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), head of the department, Ulyanov Chuvash State University. ORCID: 0000-0003-1496-0689

Nadezhda V. Krasnova – chief physician, Republican Skin and Venereological Dispensary. ORCID: 0000-0002-4021-5116; SPIN code: 5852-2210

Gelia G. Gimaleeva – head of the department, Republican Skin and Venereological Dispensary. ORCID: 0000-0002-4861-447X; SPIN code: 5867-2990

Irina V. Koltsova – dermatovenerologist, senior lecturer, Mari State University, Republican Skin and Venereological Dispensary. ORCID: 0000-0003-2853-9000; SPIN code: 3851-2131

Julia V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Ulyanov Chuvash State University. ORCID: 0000-0002-8339-9496

Received: 01.04.2025

Revised: 15.04.2025

Accepted: 17.04.2025

Аденурик®

фебуксостат



**Пациентам с подагрой
сывороточную концентрацию мочевой
кислоты следует поддерживать на уровне
ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
на протяжении всей жизни^{1,2}**

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU_ADE-03-2024-v1-print. Одобрено 04.07.2024

1. Richette, P et al. "2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout." Annals of the rheumatic diseases vol. 76, 1 (2017): 29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707

2. Richette, Pascal et al. "2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout." Annals of the rheumatic diseases vol. 79, 1 (2020): 31-38. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315

Ознакомьтесь
с полной информацией
о лекарственном препарате
используя QR-код



Базовая информация по препарату Аденурик® от 25.03.2024

Международное непатентованное наименование: фебуксостат, в дозах 80 мг и 120 мг.
Показания к применению: лечение хронической гиперурикемии у состоящихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли или умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени класс С по шкале Чайлд-Лью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (креатинин < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки независимо от приема пищи. Подагра: Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне применения препарата Аденурик® происходит достаточно быстро, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через две недели от начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. Лечение пациентов с уже существующими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением.

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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 редакции 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 непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого 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 подтаблицах сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенд» (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.

ГЭРБ, ДИСПЕСИЯ, ГАСТРИТ – НАДО ДУМАТЬ

При различных заболеваниях ЖКТ пациенты могут испытывать одинаковые диспептические симптомы¹⁻³

ПРОКИНЕТИКИ

помогают устраниить эти симптомы¹⁻³



Жжение за грудиной, боль в эпигастрии

Отрыжка

Тяжесть в желудке, чувство переполнения

Тошнота

Быстрое насыщение

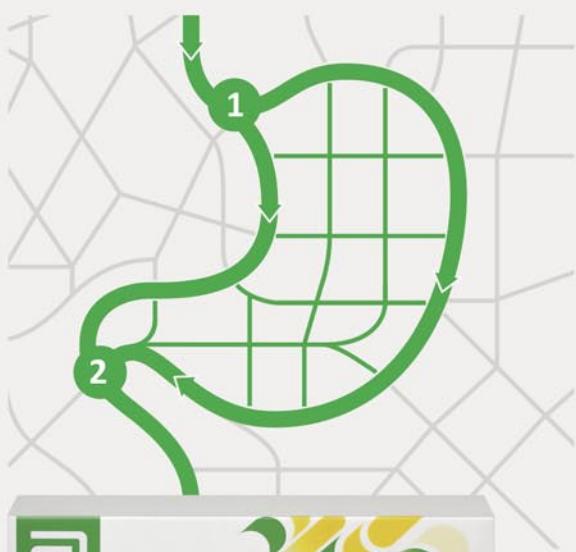
Метеоризм

Изжога



ОДНАКО большинство прокинетиков не воздействует на все симптомы диспепсии⁴⁻⁶

ГАНАТОН® КОГДА НЕ НАДО ДУМАТЬ



БЛАГОДАРЯ СВОЕМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ,
ГАНАТОН® РАБОТАЕТ В ДВУХ НАПРАВЛЕНИЯХ⁷

1 ПРЕПЯТСТВУЕТ ЗАБРОСУ КИСЛОГО СОДЕРЖИМОГО В ПИЩЕВОД

устраняет симптомы изжоги, отрыжки, жжения за грудиной

2 УЛУЧШАЕТ ЭВАКУАЦИЮ ПИЩИ

ИЗ ЖЕЛУДКА устраняет симптомы тяжести в желудке, чувства переполнения после еды, быстрого насыщения

ГАНАТОН® ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ ПОЛНЫЙ СПЕКТР ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ ГАСТРИТЕ, ГЭРБ И ДИСПЕСИИ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МОТОРИКИ^{6,7}



ПРОСТОЙ ПУТЬ К РЕШЕНИЮ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; Диспепсия – функциональная диспепсия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

1. Ивашкин В. Т. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Росжурн гастроэнт 2017; 27(1):50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

2. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. и соавт. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). РЖГК. 2024;34(5):111-135.

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>. 3. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гастрит и Дуоденит» https://cr.minsdrav.gov.ru/clin_recomend вход от 23.05.2025. 4. Тошнота и рвота у домперидона и метоклопрамида, Мотилиум®, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(007676)-(РГ-РУ) и Церукал®, 10 мг, таблетки, ЛП-№(003526)-(РГ-РУ). 5. Чувство переполнения в желудке после приема пищи, вздутие верхней части живота, чувство раннего насыщения, Диспевикт®, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(001951)-(РГ-РУ). 6. Sanjay Kumar Bandyopadhyay, Ravi Shankar, Omesh Goyal. Comparative Analysis of the Treatment Outcomes of Itopride and Acotiamide in Functional Dyspepsia: A Real-World Retrospective Study. ERWEJ. 2024;4(4):155-166. 10.54136/ERWEJ-0404-10087. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, ЛС-002513.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лаборатории»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
RUS2355876 (v1.1)

Инструкция
по медицинскому
применению
ГАНАТОН®



Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour[™]
plus ONE[®]
Контур[™] Плюс Уан
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 73643.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

