

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

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ТЕМА НОМЕРА: КОМОРБИДНЫЕ ВЫЗОВЫ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Случай язвенного колита в сочетании
с узловой эритемой

Болезнь Крона и ее внекишечные
аутоиммунные проявления

Первичный склерозирующий холангит
у ребенка с язвенным колитом

Коморбидность заболеваний пародонта
и рака желудочно-кишечного тракта

Внутрипеченочная холангиокарцинома
у коморбидной больной

Диабет на фоне хирургического лечения
рака поджелудочной железы

№6

ТОМ 6
2025



портал
CON-MED.RU



МАТЬ И ДИТЯ

24-26 сентября 2025



Центр международной торговли Москвы (ЦМТ),
Краснопресненская набережная, 12

22 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Демография и репродуктивное здоровье
- Современная прегравидарная подготовка
- Повышение доступности и качества оказания медицинской помощи женщинам и детям
- Инновационные направления в фетальной хирургии
- Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии

**С ПОЛНЫМ СПИСОМ НАПРАВЛЕНИЙ
МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ**

В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:

- II Премия имени В.И. Кулакова «Навстречу жизни»;
- VI Национальный конгресс с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии» ЛАБРИН'25;
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии — сложные вопросы и пути их решения»;
- Научно-практическая конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья».

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И.Кулакова»
Минздрава России



Российское
общество
акушеров-
гинекологов



Конгресс-оператор
«СТО Конгресс»

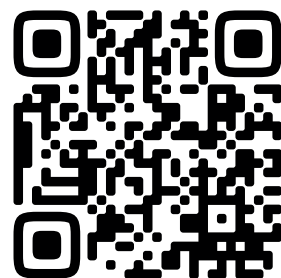


КОНТАКТЫ:

Сергей Хилов

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: info@mother-and-child-forum.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 / №6

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)

ТЕМА НОМЕРА: КОМОРБИДНЫЕ ВЫЗОВЫ В ПРАКТИЧЕСКОЙ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Наталья Николаевна Дехнич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО СГМУ (Смоленск, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Natalya N. Dekhnich,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University (Smolensk, 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. Суроа

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

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

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

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

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

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

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции. Все права защищены. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 15.06.2025

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай язвенного колита в сочетании с узловой
эритемой
С.С. Крюковский, Н.Н. Дехнич

GASTROENTEROLOGY

Clinical Case

Unclear cause of nodular erythema in a patient
with ulcerative colitis
S.S. Kriukovskiy, N.N. Dekhnich

Клинический случай

Болезнь Крона: клинический случай
С.С. Зобов, Д.А. Рязежкин, Н.Д. Елистратов, Н.Н. Дехнич

Clinical Case

Crohn's disease: clinical case
S.S. Zobov, D.A. Ryzazhechkin, N.D. Elistratov, N.N. Dekhnich

Клинический случай

Клинический случай билиарного сладжа
А.А. Тряпышко, В.И. Герасченкова, В.Л. Присекина, Н.Н. Дехнич

Clinical Case

Clinical case of biliary sludge
A.A. Tryapyskko, V.I. Gerashchenkova, V.L. Prisekina, N.N. Dekhnich

Клинический случай

Клинический случай токсического поражения печени
на фоне приема кваса Болотова
Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова, К.А. Абуева,
П.М. Магомедова, К.Л. Сейдалиева

Clinical Case

A clinical case of toxic liver injury associated
with the consumption of Bolotov's kvass
N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova, K.A. Abueva,
P.M. Magomedova, K.L. Seydalieva

Обзор

Потенциальная роль ингибиторов PDE4
в лечении пептической язвы
Х.А. Абдель-Сатер

Review

Potential Roles of PDE4 Inhibitors in Peptic Ulcer
Treatment
K.A. Abdel-Sater

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай

Первичный склерозирующий холангит у ребенка с язвенным
колитом
А.В. Зеничева, А.В. Серезжкина

PEDIATRICS

Clinical Case

Primary sclerosing cholangitis in a child with ulcerative
colitis
A.V. Zenicheva, A.V. Serezhkina

ОНКОЛОГИЯ

Обзор

Коморбидность заболеваний пародонта
и рака желудочно-кишечного тракта
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова

ONCOLOGY

Review

Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal
cancer
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan, M.Yu. Rozhkova

Клинический случай

Метастатическое поражение желудка и ободочной кишки
при раке молочной железы
Ю.Ю. Широбокова, М.А. Аболмасова, М.Ю. Ильин,
В.В. Подольский, Е.А. Каменева

Clinical Case

Metastatic lesions of the stomach and colon in breast
cancer
Yu.Yu. Shirobokova, M.A. Abolmasova, M.Yu. Ilyin,
V.V. Podolsky, E.A. Kameneva

Клинический случай

Внутрипеченочная холангиокарцинома
у коморбидной больной: трудный диагностический поиск.
Клинический случай и обзор литературы
В.В. Горбань, Е.Н. Травенко, В.А. Породенко

Clinical Case

Intrahepatic cholangiocarcinoma in a comorbid patient:
is a rare diagnosis — a difficult diagnostic search.
Clinical example and review literature
V.V. Gorban, E.N. Travenko, V.A. Porodenko

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Стволовые клетки в лечении диабета, возникшего
на фоне хирургического лечения рака поджелудочной железы
В.Б. Калиберденко, Е.О. Воронцова, Э.В. Алюстаева, Э.Р. Саматов,
М.Т. Бондаренко, Э.Э. Арамян, М.С. Зинченко

ENDOCRINOLOGY

Review

Stem cells in the treatment of diabetes caused by surgical
treatment of pancreatic cancer
V.B. Kaliberdenko, E.O. Vorontsova, E.V. Alustaeva,
E.R. Samatov, M.T. Bondarenko, E.E. Aramyan, M.S. Zinchenko

Обзор

Самоконтроль гликемии — важный компонент
эффективного управления сахарным диабетом
Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева

Review

Self-monitoring of blood glucose is an important component
of effective diabetes mellitus control
E.V. Biryukova, I.V. Solovyova

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Буллезная эмфизема: причины, диагностика, осложнения.
Клинико-патологоанатомический разбор пациента с буллезной
эмфиземой и фатальным спонтанным пневмотораксом
С.И. Викторов, Д.С. Иванова, Д.Б. Уралбаева, И.А. Викторова

PULMONOLOGY

Review and Clinical Case

Bullous emphysema: causes, diagnosis, complications.
Clinical and pathological study of the patient with bullous
emphysema and fatal spontaneous pneumothorax
S.I. Viktorov, D.S. Ivanova, D.B. Uralbaeva, I.A. Viktorova

КАРДИОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Факторы риска развития резистентной артериальной гипертензии
Л.Н. Гуменюк, Р.Р. Звезгинцев, Ю.В. Бобрик, В.А. Черноротов

CARDIOLOGY

Original Article

Risk factors for the development of resistant arterial hypertension
L.N. Gumenyuk, R.R. Zvegintsev, Yu.V. Bobrik, V.A. Chernorotov

Клинический случай

Аномалии коронарных артерий.
Синдром Бланда–Уайта–Гарланда. Клинический случай
В.Ю. Каплунова, В.В. Кобликов, С.А. Кондрашин,
С.А. Кочекаева, Ю.И. Найманн, А.И. Ольховская,
Д.А. Тюрина, И.В. Кузнецов

Clinical Case

Anomalies of the coronary arteries.
Bland–White–Garland syndrome. A clinical case
V.Yu. Kaplunova, V.V. Koblikov, S.A. Kondrashin,
S.A. Kochekaeva, Ju.I. Naimann, A.I. Olkhovskaya,
D.A. Tyurina, I.V. Kuznetsov

РЕВМАТОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Роль CD14 в патогенезе ревматоидного артрита
В.Б. Калиберденко, А.В. Петров, А.А. Горлов, Э.Р. Загидуллина,
Т.С. Пронкина, Е.С. Горбенко, Д.И. Бачалова, А.И. Баткаева

RHEUMATOLOGY

Оригинальная статья

The role of CD14 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis
V.B. Kaliberdenko, A.V. Petrov, A.A. Gorlov, E.R. Zagidullina,
T.S. Pronkina, E.S. Gorbenco, D.I. Bachalova, A.I. Batkaeva

НЕВРОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай: хирургическое лечение интраклизмального
кровоизлияния
П.И. Кушнинирук, К.Г. Филатов, А.В. Филатова, А.Е. Бусыгин,
И.Г. Шошинов, С.К. Мирзоян, С.В. Вадюнин, В.З. Ломакина,
С.С. Маслова

NEUROLOGY

Clinical Case

Clinical case: surgical treatment of intrachiasmal
hemorrhage
P.I. Kushniruk, K.G. Filatov, A.V. Filatova, A.E. Busygin,
I.G. Shoshinov, S.K. Mirzoyan, S.V. Vadyunin, V.E. Lomakina,
S.S. Maslova

Обзор

Нейропротекция и метаболизм: роль адипокинов
в патогенезе и терапии эпилепсии
А.Р. Галимов, Ч.Т. Ле, А.М. Абдурагимов, В.Ю. Усов, А.А. Михеева,
А.Ю. Нестерёнок, А.Е. Полясаев, Ю.И. Беляева,
А.Р. Чамбель-Пашаева, А.Д. Конева, С.Ю. Луценко,
М.Г. Мкртчян, А.А. Масляникова, Н.А. Офлиди

Review

Neuroprotection and metabolism: the role of adipokines
in the pathogenesis and therapy of epilepsy
A.R. Galimov, Chi Tai Le, A.M. Abduragimov, V.Yu. Usov,
A.A. Mikheeva, A.Yu. Polyashev, Yu.I. Belyaeva,
A.R. Chambel-Pashaeva, A.D. Koneva, S.Yu. Lutsenko,
M.G. Mkrtchyan, A.A. Maslyanikova, N.A. Ofliidi

УРОЛОГИЯ

Обзор

Применение антиоксидантной терапии для сохранения
и восстановления репродуктивного здоровья мужчин
И.А. Корнеев

UROLOGY

Review

Antioxidant therapy for preserving and restoring male
reproductive health
I.A. Korneyev

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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)
Зефинова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Ихтиярова 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., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Казахстан)
Сивкозов 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 ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ (Обнинск, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсаринovich,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)
Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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

Попадюк Валентин Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)
Свистушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ 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)
Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)
Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)
Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «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)
Галстан Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

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

Dmitry I. Trukhan,

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Rakhmetova,

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

Aleksei A. Samsonov,

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

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

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

GYNCOLOGY

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 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)

Yurii A. Karpov,

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

Olga D. Ostroumova,

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

Igor V. Sergienko,

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

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. Zamergrad,

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

Pavel R. Kamchatnov,

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

Leonid B. Likhтерman,

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

Marina V. Putilina,

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

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. Ashrafyan,

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

Valentin I. Popadyuk

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

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

Yulia 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)



Клинический случай

Клинический случай язвенного колита в сочетании с узловой эритемой

С.С. Крюковский¹✉, Н.Н. Дехнич^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

² ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

✉ kryukovsky.s@yandex.ru

Аннотация

В данной статье приводится клинический случай пациентки Ж. с сопутствующим заболеванием – узловой эритемой, маскирующейся под симптомы атипичного проявления основной патологии – язвенного колита. Симптомы язвенного колита отмечались на протяжении 10 лет. Заболевание имело стертую клиническую картину в период манифестации и тяжелое течение в период разгара, что сопровождалось несвоевременной постановкой диагноза и, как следствие, проведением неэффективной терапии и развитием узловой эритемы. В статье представлено описание двух патологий, требующих дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: язвенный колит, узловая эритема, непереносимость азатиоприна.

Для цитирования: Крюковский С.С., Дехнич Н.Н. Клинический случай язвенного колита в сочетании с узловой эритемой. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 6–11. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00622

Clinical Case

Unclear cause of nodular erythema in a patient with ulcerative colitis

Sergey S. Kriukovskiy¹✉, Natalya N. Dekhnich^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Regional State Funded Healthcare Facility «Clinical Hospital №1», Smolensk, Russia

✉ kryukovsky.s@yandex.ru

Abstract

This article presents a clinical case of patient Zh. with a concomitant disease – erythema nodosum, disguised as symptoms of an atypical manifestation of the main pathology – ulcerative colitis. Symptoms of ulcerative colitis were observed for 10 years. The disease had an erased clinical picture during the manifestation period and a severe course during the peak period, which was accompanied by untimely diagnosis and, as a consequence, ineffective therapy and the development of erythema nodosum. The article presents a description of two pathologies that require differential diagnosis.

Key words: ulcerative colitis, erythema nodosum, azathioprine intolerance.

For citation: Kriukovskiy S.S., Dekhnich N.N. Unclear cause of nodular erythema in a patient with ulcerative colitis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 6–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00622

Актуальность

На сегодняшний день, когда во многих странах местами царит пищевое изобилие и продукты питания перестали быть чем-то дефицитным, вместе с ростом общего благосостояния и развитием современных технологий частота встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности кишечника, неуклонно растёт [1].

Естественно, такой рост обусловлен в основном функциональными патологиями ЖКТ, однако ввиду редкой обращаемости населения за медицинской помощью следует предполагать, что статистика всех патологий кишечника может быть занижена. Так, заболеваемость синдромом раздраженного кишечника составляет около 1,5%, но, по данным А.В. Яковенко, этот показатель должен быть значительно выше, ведь по статистике 90% пациентов с симптомами данного заболевания так и не доходят до профильных специалистов [2].

Как известно, синдром раздраженного кишечника – это функциональное заболевание, которое может быть установлено только при исключении органической патологии ЖКТ [3], а порой это сложно реализуемо ввиду нехватки материально-технических ресурсов и variability течения патологий ЖКТ, что свидетельствует о дефиците скрининга и несовершенности диагностики таких заболеваний.

К наиболее серьезным заболеваниям кишечника относится язвенный колит (ЯК), который представляет собой хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [4]. Заболеваемость ЯК в мире составляет 0,6–24,3 случая на 100 тыс. населения. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены, однако жители нашей страны относятся к группе повышенного риска развития данной патологии по сравнению с лицами других национальностей. Пик

заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте от 60 до 70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [5].

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что ЯК – относительно распространенная патология, которая может встретиться в практике врача любой специальности, что вместе с общим ростом заболеваемости кишечника является актуальной проблемой современной медицины. Именно поэтому необходимо знать об особенностях, клинических проявлениях и вариантах течения ЯК, чтобы провести своевременную диагностику и назначить соответствующее лечение.

Особенности клинической картины язвенного колита

Основным симптомом ЯК является многократный (до 20 раз в сутки) водянистый стул с примесью крови и слизи в сочетании с тенезмами и ложными позывами на дефекацию. Увеличение частоты стула встречается в 65% случаев, однако нередко встречается ЯК, протекающий в форме проктосигмоидита, где на раннем этапе болезни ведущим симптомом является запор. Примесь крови и слизи в стуле встречается в 80% случаев, но это не является патогномоничным признаком ЯК. Часто появление данных симптомов может быть связано с наличием других патологий ЖКТ: геморрой, анальная трещина. Еще одним симптомом, характерным для данной патологии, является абдоминальная боль спастического характера. Она почти всегда зависит от локализации и протяженности патологического процесса, возникает перед дефекацией и проходит после нее. На более поздних стадиях и/или при быстром прогрессировании процесса присоединяются общие симптомы – анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

Существуют также внекишечные проявления болезни, наблюдающиеся в 30% случаев, к которым относятся:

- узловатая эритема и гангренозная пиодермия, обусловленные циркуляцией иммунных комплексов, бактериальных антигенов и криопротеинов;
- афтозный стоматит, наблюдающийся у 10% пациентов с ЯК, исчезающий по мере снижения активности основного заболевания;
- поражение глаз – эписклерит, увеит, конъюнктивит, кератит, ретробульбарный неврит, хориоидит, возникающие в 5–8% случаев ЯК;
- воспалительные поражения суставов (сacroилеит, артриты, анкилозирующий спондилит) могут сочетаться с ЯК или возникать до появления основной симптоматики.

Появление внекишечных симптомов в совокупности с типичной клинической картиной болезни дает повод задуматься о наличии воспалительного заболевания толстой кишки, тем не менее иногда встречаются сочетания различных патологий, имеющих разный патогенез, но одинаковые проявления, что делает ЯК сложно диагностируемым заболеванием.

Рис. 1. Узловатая эритема обеих голеней у пациентки Ж.

Fig. 1. Erythema nodosum of both shins of patient J.



Жалобы

19.11.2024 в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска поступила пациентка Ж., 37 лет, с установленным ранее диагнозом «язвенный колит». При госпитализации больная предъявляла жалобы на периодические слабо интенсивные боли в животе, кашицеобразный стул до 3 раз в сутки без патологических примесей, снижение аппетита, общую слабость, а также болезненные высыпания в виде ярко-красных узлов от 1 до 3 см в диаметре на коже передней поверхности обеих голеней (рис. 1), разгибательной поверхности левого предплечья, боли в правом тазобедренном, левом голеностопном суставах.

Анамнез заболевания

История начала заболевания у данной пациентки отличается от классической манифестации ЯК. Первое обращение за медицинской помощью состоялось в 2003 г. Тогда она обратилась к гастроэнтерологу по поводу эпизодов жидкого стула до 6 раз в день без примеси крови. Углубленное обследование, а именно анализ кала на скрытую кровь, определение уровня фекального кальпротектина, скрининг целиакии, колоноскопия, не проводились. Состояние было расценено как «кишечная инфекция неуточненная». На фоне симптоматической терапии и диеты самочувствие улучшилось. Схожих симптомов с того момента вплоть до 2021 г. не наблюдалось, однако в период с 2003 по 2021 г. пациентка наблюдалась у офтальмолога по поводу увеита, который проявлялся снижением остроты зрения, зрительными искажениями и ограничением полей зрения. Офтальмологом было рекомендовано пройти обследование, направленное на поиск первичного системного заболевания. Однако из-за отсутствия жалоб со стороны других органов и систем пациентка не обследовалась.

В январе 2021 г. начал беспокоить жидкий стул до 20 раз в сутки, боль по ходу кишечника, предшествую-

щая акту дефекации. С этими жалобами пациентка обратилась за медицинской помощью в ОГБУЗ СОКБ г. Смоленска, и только тогда на основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования ей был выставлен диагноз «язвенный колит, тотальное поражение, среднетяжелая атака». Для индукции ремиссии был назначен месалазин в дозе 1 г 4 раза в сутки. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика.

Однако ремиссия не наступила, заболевание сохраняло свою активность. С октября 2021 г. больная неоднократно обращалась за медицинской помощью, пока в 2022 г. ей не было предложено принять участие в клиническом исследовании нового незарегистрированного в РФ препарата этразимод для приема внутрь. Этразимод – селективный модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата, который, задерживая Т-клетки в лимфатических узлах, не позволяет им попасть в кровоток, откуда они могли бы распространиться по другим тканям организма и вызвать воспаление [6]. На фоне лечения экспериментальным препаратом были достигнуты клиническая и эндоскопическая ремиссия. Несмотря на такой успех от проводимой терапии, по окончании исследования прием препарата был прекращен, после чего последовала череда обострений, которые пациентка купировала самостоятельно путем повышения дозировки назначенных ранее препаратов.

В июне 2024 г. ввиду появления новых симптомов в виде узловой эритемы и боли в суставах пациентка обратилась за медицинской помощью и была госпитализирована в «ГБУЗ МКНЦ им. Логина», г. Москва, где по результатам обследования произведена коррекция терапии. Больной назначено лечение:

- преднизолон 60 мг/сут с постепенной отменой;
- азатиоприн 100 мг/сут;
- месалазин 4 г/сут;
- микроклизмы с преднизолоном.

После завершения терапии, направленной на индукцию ремиссии, пациентка была переведена на амбулаторный этап лечения, в ходе которого больная не выполняла назначения в должном объеме. Прием азатиоприна был нерегулярным и осуществлялся в режиме «по требованию» в моменты ухудшения состояния.

В конце октября 2024 г. больная Ж. стала отмечать ухудшение состояния в виде учащения стула до 4–6 раз в сутки с примесью крови. С 01.11.2024 самостоятельно возобновила прием азатиоприна и обратилась за консультацией в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии А.Н. Рязжих», где ей было рекомендовано стационарное лечение для коррекции проводимого лечения. Участковым терапевтом направлена 19.11.2024 в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ КБ №1 г. Смоленска.

Анамнез жизни

Пациентка имеет высшее образование. Работает преподавателем иностранных языков. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Была выполнена операция кесарево сечение в 2012 г. Аллергологический и наслед-

ственный анамнезы не отягощены. В 2013 г. выявлен вирусный гепатит С, по поводу чего в 2018 г. проводилась 3D-терапия препаратами прямого противовирусного действия, был достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Данные объективного обследования

Общее состояние средней степени тяжести. Рост 174 см, масса тела 76 кг, индекс массы тела 25,1 кг/м². Кожные покровы телесного цвета. В области передней поверхности обеих голеней (см. рис. 1), разгибательной поверхности левого предплечья определяются болезненные высыпания в виде ярко-красных узлов от 1 до 3 см в диаметре. При осмотре глаз отмечается покраснение краев век, со слабой отечностью. Периферических отеков нет. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные. Частота сердечных сокращений – 70 уд/мин. Артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, чувствительный по левому флангу и в левой подвздошной области. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. При пальцевом ректальном исследовании прямой кишки – без особенностей, на перчатке следы кала.

Дополнительные методы исследования

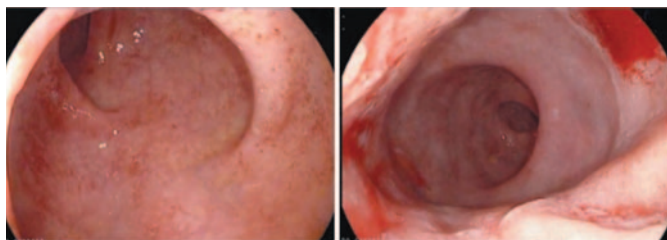
Учитывая анамнез заболевания и данные лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в предыдущие госпитализации, пациентке назначен стандартный набор методов исследования, которые включали в себя: общий анализ крови для выявления признаков наличия анемии и определения степени активности патологического процесса, биохимический анализ крови для определения степени выраженности белковой недостаточности и скрининга сопутствующих патологий, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [4]. По результатам обследования выявлены следующие отклонения: снижение уровня общего гемоглобина – 111 г/л (в норме: 120–140 г/л); повышение количества тромбоцитов – 565×10^3 /мкл (в норме: $180\text{--}320 \times 10^3$ /мкл); снижение уровня сывороточного железа – 2,2 мкмоль/л (в норме: 9–30,4 мкмоль/л); повышение уровня белков острой фазы воспаления С-реактивного белка – 207,2 мг/л (в норме: менее 5,0 мг/л).

С целью установления протяженности поражения и степени активности заболевания проведена колоноскопия, на которой выявлено тотальное поражение толстой кишки в виде поверхностных изъязвлений неправильной формы, покрытых фибрином, диффузной гиперемии, отсутствия сосудистого рисунка, наличия контактной кровоточивости (рис. 2).

Опираясь на вышесказанное, предварительный диагноз при поступлении был выставлен незамедлительно и поначалу казался неоспоримым. Основное заболевание: язвенный колит, тотальное поражение, хрониче-

Рис. 2. Поперечно ободочная кишка с признаками ЯК.

Fig. 2. Transverse colon with signs of ulcerative colitis.



ское непрерывное течение, среднетяжелая атака; внекишечные проявления – узловая эритема, периферическая артропатия, увеит.

В ходе госпитализации некоторые данные из указанного диагноза были подтверждены. Так, по результатам эндоскопического исследования установлено, что заболевание находится в активной стадии, характерно тотальное поражение толстой кишки, третья степень активности (см. рис. 2), что в совокупности с другими исследованиями свидетельствует о безошибочной постановке диагноза.

Однако спустя несколько дней госпитализации произошло ухудшение общего состояния пациентки. На фоне терапии преднизолоном 60 мг и азатиоприном 100 мг/сут вновь начали беспокоить боль в суставах, участки кожных высыпаний увеличились в размерах и стали более выражены, появилась боль в животе, субфебрильная температура тела, тахикардия. При этом на фоне ухудшения общего состояния больной, изменений со стороны стула не было выявлено. За весь период госпитализации стул был кашицеобразным 1–2 раза в сутки, без патологических примесей.

При анализе анамнестических данных было установлено, что ранее пациентка находилась на терапии этразимодом, после чего была переведена на поддерживающую терапию предшествующей ступени (месалазин и преднизолон для индукции ремиссии). В дальнейшем, во время следующего обострения заболевания, был назначен азатиоприн, который пациенткой принимался в режиме «по требованию». Такой прием был обусловлен тем, что после индукции ремиссии не наблюдалось кишечных симптомов ЯК.

За 8 дней до настоящей госпитализации прием азатиоприна был возобновлен без положительного эффекта. Напротив, общая клиническая картина свидетельствовала о прогрессировании заболевания. С момента госпитализации азатиоприн был принят однократно, на фоне чего появились вышеуказанные симптомы и была установлена связь между вероятными нежелательными лекарственными реакциями и приемом азатиоприна, что зафиксировано клиническим фармакологом в медицинской документации. При отмене азатиоприна на 2–3-и сутки отмечалась положительная клиническая динамика: купировались интоксикация и болевой суставной синдром, болезненность в области кожных высыпаний значительно снизилась, уменьши-

лась гиперемия и выраженность узловой эритемы с постепенным ее разрешением.

На примере пациентки мы хотели продемонстрировать необходимость тщательного изучения причинно-следственных связей возникновения симптомов заболевания и их дифференциальной диагностики. Безусловно, при возникновении такой клинической картины, нет сомнений в правильности диагноза «язвенный колит», однако отсутствие анализа причин возникновения узловой эритемы может сопровождаться назначением неадекватной терапии.

Как известно, в основе всех аутоиммунных патологий лежит генетическая предрасположенность, т.е. наличие генетического дефекта в хромосоме, кодирующей тот или иной процесс. В клинической практике нередко случаи возникновения перекрестных аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых скрывается единый генетический дефект.

Так, например, в основе патогенеза вторичной узловой эритемы часто лежит идиопатическая реакция организма в совокупности с воздействием какого-либо триггерного фактора. Иными словами, узловая эритема – это, в первую очередь, не проявление какой-либо патологии, а маркер наличия в организме некой провоцирующей реакции, будь то болезнь или некое токсическое вещество [5].

Узловая эритема

Узловая эритема (*erythema nodosum*) – септальный панникулит, протекающий преимущественно без васкулита, обусловленный неспецифическим иммуновоспалительным процессом, который развивается под влиянием разнообразных факторов и протекает в виде реактивного процесса с частым вовлечением различных органов и систем [7].

В современной медицинской практике узловая эритема рассматривается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может быть вызван широким спектром этиологических факторов. Если рассматривать вторичную узловатую эритему, развивающуюся как внекишечное проявление ЯК, то в ее основе лежит иммунопатологическая реакция, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов. В основном это фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Однако в последнее время были описаны случаи, когда данная патология развивалась на фоне нормального количества ФНО- α , но благодаря высокой концентрации интерлейкина-6 [8].

Имеются сведения об инфекционной природе данного заболевания. Нередко оно ассоциировано с различными микроорганизмами и вирусами, такими как: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусы гепатита В (инфекция или вакцина), Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и др. Также иногда на фоне длительной иммуносупрессивной терапии происходит дисбаланс в работе микробиоты кожи с увеличением численности условно-пато-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика часто встречающихся в гастроэнтерологической практике форм узловой эритемы Table 1. Differential diagnosis of forms of nodular erythema frequently encountered in gastroenterological practice				
Характеристика	Идиопатическая узловатая эритема	Узловатая эритема, ассоциированная с воспалительными заболеваниями кишечника	Лекарственная узловатая эритема	Саркоидоз
Возраст	Наиболее часто в детском возрасте. Характерна взаимосвязь с перенесенной ранее инфекцией	В более старших возрастных группах. Характерно прогрессирование основного заболевания	В любом возрасте. Необходим длительный прием препарата от 7 дней	В любом возрасте
Локализация	Преимущественно на переднебоковых поверхностях голеней, реже на бедрах и верхних конечностях			
Лабораторные данные	Необходим поиск инфекционного агента (антистрептолизина-О)	Анемия, снижение количества белка	Нарастание уровня эозинофилов, лимфоцитоз	В зависимости от вовлеченности других органов
	Повышение уровня белков острой фазы воспаления, увеличение скорости оседания эритроцитов			
Инструментальная диагностика	Не требуется	Необходимо проведение эндоскопических методов исследования	Возможно назначение тестов in vivo через 4–6 нед	Необходимо проведение МСКТ ОГК, УЗИ внутренних органов
Морфологические изменения в биопате кожи	Преобладает нейтрофильная инфильтрация	Не имеет диагностического значения	Преобладает эозинофильная инфильтрация	Не имеет диагностического значения
Примечание. in vivo – методы диагностики, проводимые непосредственно в организме пациента (кожные пробы, провокационные тесты), МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.				

генной/патогенной флоры, что может приводить к развитию узловой эритемы. Не стоит также забывать о возможном наличии саркоидоза, с поражением кожи, которое на начальных этапах может проявляться в виде узловой эритемы, которая в последствии может быть замещена, собственно, саркоидозом кожи [9].

И наконец, немаловажным этиологическим фактором, лежащим в основе развития узловой эритемы, является гиперчувствительность к различным медицинским препаратам (амиодарону, азатиоприну, диклофенаку, нифедипину и омепразолу) [10, 11].

Поэтому, исходя из такой множественной вариабельности этиологических причин узловой эритемы, данная патология всегда должна быть дифференцирована и вестись в рамках отдельного заболевания (см. таблицу). Даже если поводом для медицинского обращения стало другое заболевание, пациент в плановом порядке должен пройти весь спектр обследований, необходимых для данной патологии, в целях выяснения причин развития узловой эритемы с назначением необходимого лечения.

После анализа всех данных, полученные в ходе диагностических мероприятий, направленных на поиск причин развития симптомов у пациентки Ж., был выставлен клинический диагноз.

Основное заболевание: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, средне-

тяжелая атака, эндоскопическая активность 3-й степени; внекишечные проявления – увеит.

Осложнение основного заболевания: железодефицитная анемия легкой степени, вторичный тромбоцитоз.

Сопутствующее заболевание: узловатая эритема и периферическая артропатия на фоне непереносимости азатиоприна.

Назначено лечение:

- адалимумаб – индукционный курс 160 мг подкожно в первое введение и через 2 нед 80 мг подкожно второе введение, а затем поддерживающая терапия в дозе 40 мг каждые 2 нед;
- феррум лек 100 мг 1 раз в день.

На фоне лечения удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии уже к концу 2-й недели индукционной терапии. В контрольных анализах крови отмечалась нормализация уровня гемоглобина, тромбоцитов, сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка.

Заключение

Данным клиническим случаем мы хотели обратить внимание на проблему своевременной диагностики ЯК и акцентировать внимание на необходимости тщательного анализа возникновения симптомов заболевания, в частности узловой эритемы, у пациентов с ЯК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Литвинова О.С. Структура питания населения Российской Федерации. Гигиеническая оценка. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;5(278):11-4.
Litvinova O.S. The structure of the population of the population of the Russian Federation. Hygienic assessment. *Public health and habitat*. 2016;5(278):11-4 (in Russian).
2. Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е.Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;10(158):68-73.
Maev I.V., Borodin D.S., Eremina E.Yu. et al. The syndrome of the irritated intestine. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis and treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;10(158):68-73 (in Russian).
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранов А.А. и др. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации. М., 2024.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranov A.A. et al. Irritable bowel syndrome. Clinical recommendations. Moscow, 2024 (in Russian).
4. Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Язвенный колит, взрослые. Клинические рекомендации. М., 2024.
Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Achkasov S.I. et al. Ulcerative colitis, adults. *Clinical recommendations*. Moscow, 2024 (in Russian).
5. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;5(46):445-63.
Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P. et al. Socio-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory diseases of the intestine in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of clinical medicine*. 2018;5(46):445-63 (in Russian).
6. Atreya R, Neurath MF. The sphingosine-1-phosphate receptor agonist *etrasimod* in ulcerative colitis. *Lancet* 2023;401(10383):1132-3.
7. Насонов Е.Л., Карамова А.Э., Чикин В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных узловой эритемой. М., 2016.
Nasonov E.L., Karamov A.E., Chikin V.V. et al. Federal clinical recommendations for the management of patients with knotty erythema. Moscow, 2016 (in Russian).
8. Белов Б.С., Егорова О.Н., Карпова Ю.А. и др. Узловая эритема: современные аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2010;4:66-72.
Belov B.S., Egorova O.N., Karpova Yu.A. et al. Knotty erythema: modern aspects. *Scientific and practical rheumatology*. 2010;4:66-72 (in Russian).
9. Потеев Н.С., Теплюк Н.П., Беричекидзе Т.Т. и др. Клинические варианты саркоидоза кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(6):88-94.
Potkeev N.S., Teplyuk N.P., Berichecidze T.T. et al. Clinical options for skin sarcoidosis. *Clinical dermatology and venereology*. 2012;10(6):88-94 (in Russian).
10. Носенко К.М., Прохоренкова М.О., Винокурова А.В. и др. Многоформная экссудативная эритема как проявление реакции гиперчувствительности на месалазин у пациента с тотальным язвенным колитом. В кн.: Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием: Сперанские чтения. М., 2024.
Nosenko K.M., Prokhorenkov M.O., Vinokurova A.B. et al. The multifaceted exudative erythema as a manifestation of the reaction of hypersensitivity to Mesalazine in a patient with total ulcerative colitis. In: Materials of the scientific and practical conference of students and young scientists with international participation: Speransky readings. Moscow, 2024 (in Russian).
11. Korelitz BI, Zlatanic J, Goel F et al. Allergic reactions to 6-mercaptopurine during treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):341-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюковский Сергей Сергеевич – ординатор каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: kryukovsky.s@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-2629-9543

Дехнич Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Поступила в редакцию: 20.05.2025

Поступила после рецензирования: 29.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey S. Kryukovskiy – Resident, Smolensk State Medical University. Email: kryukovsky.s@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-2629-9543

Natalya N. Dekhnich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Received: 20.05.2025

Revised: 29.05.2025

Accepted: 29.05.2025



Болезнь Крона: клинический случай

С.С. Зобов^{1✉}, Д.А. Рязечкин², Н.Д. Елистратов¹, Н.Н. Дехнич^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

✉zardoks1783@yandex.ru

Аннотация

В статье приводится клинический случай пациентки Н. 22 лет с диагнозом «болезнь Крона», которую на протяжении 3 лет беспокоила диарея и внекишечные аутоиммунные проявления болезни Крона, связанные с активностью заболевания, – артралгия и афтозный стоматит. В статье рассматриваются ключевые исследования в области диагностики болезни Крона, а также представлены характерные эндоскопические признаки и актуальные стратегии лечения этого заболевания. Болезнь Крона является хроническим заболеванием с недостаточно изученной этиологией. Множество вопросов, связанных с этой нозологией, по-прежнему требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: болезнь Крона, внекишечные проявления, эндоскопия.

Для цитирования: Зобов С.С., Елистратов Н.Д., Рязечкин Д.А., Дехнич Н.Н. Болезнь Крона: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 12–18. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00623

Crohn's disease: clinical case

Stepan S. Zobov^{1✉}, Dmitry A. Ryazhechkin², Nikita D. Elistratov¹, Natalya N. Dekhnich¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²Regional State Funded Healthcare Facility «Clinical Hospital №1», Smolensk, Russia

✉zardoks1783@yandex.ru

Abstract

The article presents a clinical case of a 22-year-old patient N. with Crohn's disease (CD), who had been bothered by diarrhea and extra-intestinal autoimmune manifestations of CD associated with the activity of the disease, arthralgia and aphthous stomatitis, for 3 years. The article discusses key studies in the field of CD diagnosis, as well as the characteristic endoscopic signs and current treatment strategies for this disease. CD is a chronic disease with not well-understood etiology. Many issues related to this nosology still require further research.

Keywords: Crohn's disease, extra-intestinal manifestation, endoscopy.

For citation: Zobov S.S., Ryazhechkin D.A., Elistratov N.D., Dekhnich N.N. Crohn's disease: clinical case. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00623

Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. БК может поражать любой участок ЖКТ, от ротовой полости до ануса. Однако наиболее часто поражается илеоцекальный отдел кишечника [2]. При БК отмечается прерывистое воспаление («скачущее поражение») с чередованием пораженных и здоровых участков кишечника. Слизистая оболочка может быть гиперемирована, отечна и покрыта различными изъязвлениями, в тяжелых случаях формируя картину «булыжной мостовой». БК проявляется разнообразными симптомами, наиболее распространенными из которых являются: боль в животе, диарея, лихорадка, желудочно-кишечные кровотечения и снижение массы тела. БК является системным заболеванием, проявляющимся не только поражением кишечника, но и внекишечными проявлениями со стороны кожи, суставов и глаз. В связи с тем, что причина заболевания остается неизвестной, в настоящее время оно считается неизлечимым [3, 4]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность

БК в России составляет 3,0–4,5 случая на 100 тыс. населения. Однако реальная распространенность БК по России неизвестна, что связано с отсутствием в ряде регионов регистров по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [5].

Жалобы

Пациентка Н., 22 года, обратилась к гастроэнтерологу в 2024 г. с жалобами на неоформленный стул с примесью слизи и крови, ночные позывы на дефекацию, вздутие живота, ноющую боль в нижних отделах живота по ночам, потерю массы тела на 10 кг, наличие афт в ротовой полости, ноющую боль в коленных и лучезапястных суставах.

Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной с 2020 г., когда на фоне общего благополучия отметила появление болей ноющего характера в животе без четкой локализации. Не обследовалась, к врачам не обращалась. Стал отмечаться нерегулярный жидкий стул до 5–7 раз в день с примесями слизи и крови. Одновременно с этим появилась суставная боль в плечевых, коленных и локтевых суставах в покое, при отсутствии в анамнезе указаний на травмы, переохлаждение или другие факторы, спо-

собные вызвать артралгию. Отмечала появление общей слабости и снижение аппетита.

Начиная с 2022 г. боль в животе стала усиливаться в ночное время, локализовалась в эпигастральной и мезогастральной областях. Ухудшение качества сна привело к развитию бруксизма и сомнилопии. Снижение аппетита было обусловлено развитием болевого синдрома после приема пищи, что привело к формированию отвращения к еде и, как следствие, к уменьшению объема потребляемой пищи. Болевой синдром сопровождался возобновлением диареи, выраженной слабостью, субфебрильной температурой (до 37,3 °C). С 2022 г. похудела на 10 кг. Появились слизь и кровь в стуле. Пациентка обратилась за медицинской помощью в поликлинику в связи с прогрессированием симптоматики и ухудшением качества жизни.

Пациентам с подозрением на воспалительные заболевания кишечника с целью диагностики, а также для определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса рекомендовано проведение колоноскопии с исследованием терминального отдела подвздошной кишки и биопсией из зоны патологического процесса [6–8]. В соответствии с этим, участковым терапевтом пациентка была направлена на колоноскопию.

При выполнении видеокколоноскопии (07.12.2023) были получены следующие данные. Слизистая оболочка баугиниевой заслонки резко отечна, гиперемирована, по линии илеоцекального перехода выявляются язвы звездчатой формы до 3–5 мм в диаметре, отмечается контактная кровоточивость слизистой оболочки, за счет рубцовых изменений сужена, проходима с техническими трудностями (рис. 1).

Слизистая оболочка подвздошной кишки на протяжении 20 см терминального отдела гиперемирована, отечна, определяются множественные язвы полигональной и линейной формы (продольно ориентированы) от 3–5 мм до 1,5–2,0 см в диаметре (рис. 2).

Толстая кишка: тонус нормальный, гаустрация выражена, расстояние между гаустрами сохранено; перистальтика активная, циркулярная; слизистая оболочка всех отделов розовая; складки слизистой свободно, симметрично расправляются при инсuffляции воздухом; сосудистый рисунок отчетлив (рис. 3). Контактная кровоточивость не выражена. Новообразований, дивертикулов не выявлено. Выраженная мобильность сигмовидной кишки, повышенное петлеобразование, что сопровождалось прохождением эндоскопа с техническими трудностями. По ходу анального канала определялись увеличенные геморроидальные узлы. После исследования воздух удерживался в просвете кишки.

Заключение эндоскопического исследования: болезнь Крона; терминальный илеит; геморрой.

В процессе видеокколоноскопии из терминального отдела подвздошной кишки взят биопсийный материал, который затем был направлен на гистологическое исследование (табл. 1), подтвердившее наблюдаемую эндоскопическую картину.

Рис. 1. Баугиниева заслонка.

Fig. 1. Bauhin's Valve.



Рис. 2. Терминальный отдел подвздошной кишки.

Fig. 2. Terminal part of the ileum.



Рис. 3. Толстая кишка.

Fig. 3. The large intestine.

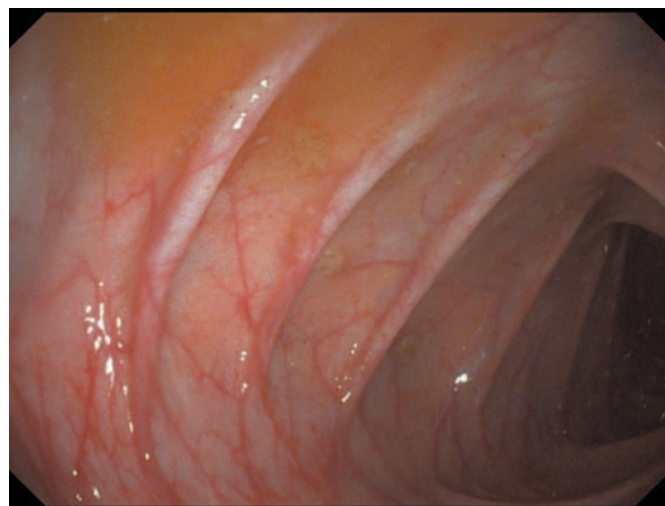


Таблица 1. Протокол гистологического исследования Table 1. Histological examination protocol	
Вид материала	Болезнь Крона
Макроописание	5 серых кусочков 0,1×0,1 см – 0,3×0,4 см
Микроописание	Мелкие фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с неравномерным распределением желез, отмечаются единичные вертикальные эрозии. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается выраженная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов и нейтрофилов, распространяющихся на покровный эпителий; воспалительная инфильтрация имеет диффузный характер с переходом на мышечную пластинку, отмечается очаговый фиброз. Гранулемы не выявлены
Заключение	Данная гистологическая картина может наблюдаться при болезни Крона. Окончательное суждение о процессе с учетом сопоставления морфологических данных с клинико-анамнестическими и данными дополнительных методов исследования

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований Table 2. Laboratory test results										
Общий анализ крови										
Дата	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Эритроциты, ×10 ¹² /л	HGB, г/л	MCV	MCH	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	
11.01.2024	7,3	54,1	34,5	4,43	101	73	23	613	16	
22.01.2024	17,2	64,2	27,5	4,31	106	74	25	731	5	
Биохимический анализ крови										
Дата	СРБ, мг/л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глюкоза, ммоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Холестерин, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Железо, мкмоль/л
11.01.2024	7	68	40,4	5,16	12	17	3,46	4,4	139,2	13,9
22.01.2024	1	–	–	4,67	21	20	–	–	–	7,3
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, HGB – гемоглобин, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцитов.										

Пациентка была направлена участковым терапевтом на госпитализацию в Клинику пропедевтики внутренних болезней Университетской клинической больницы №2 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в январе 2024 г. Длительность стационарного лечения составила 13 койко-дней (с 10.01.2024 по 23.01.2024).

Для выявления осложнений БК, оценки функции внутренних органов перед началом лекарственной терапии и оценки динамики состояния пациентки проводились лабораторные исследования (табл. 2).

Для уточнения локализации воспалительного процесса, исключения поражения верхних отделов ЖКТ, выявления возможных осложнений, пациентке проведен ряд дополнительных исследований:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости: УЗ-признаки незначительных диффузных изменений печени и поджелудочной железы, деформации желчного пузыря, структурных изменений стенок слепой и восходящей кишки;
- эзофагогастродуоденоскопия: эндоскопическая картина поверхностного гастрита, произведены биопсии слизистой оболочки желудка;
- компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: КТ-картина болезни Крона, терминальный илеит. Патологических изменений толстой кишки, в том числе дивертикуляр-

ной болезни, не выявлено. КТ-картина соответствует С1Е2 по критериям C-RADS. Долихосигма;

- гистологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка: фрагменты слизистой оболочки желудка фундального типа, забранный в пределах слизистой оболочки с признаками неактивного гастрита. Атрофии нет. Незначительная лимфо-плазмочитарная инфильтрация с примесью немногочисленных эозинофильных лейкоцитов. Лейкоцитарной инфильтрации нет. Метаплазии нет. Бактериальных форм *Helicobacter pylori* нет. Признаков дисплазии в пределах исследованного материала не отмечено.

По результатам госпитализации пациентке выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишки, воспалительная форма, впервые выявленная, среднетяжелое течение. Внекишечные проявления: артралгия. Терапия преднизолоном и азатиоприном с 15.01.2024.

Осложнения основного заболевания: трофологическая недостаточность; анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронических состояний), умеренной степени тяжести.

При госпитализации проведена следующая лекарственная терапия:

- преднизолон 60 мг, 1 раз в сутки утром;
- азатиоприн 100 мг, 1 раз в сутки внутрь;

- Бинноферум® 20 мг/мл – 5 мл внутривенно медленно (курс 5 дней);
- месалазин 1 г 3 раза в сутки внутрь;
- метронидазол 500 мг, 3 раза в день внутрь (курс 7 дней).

На фоне проводимого лечения состояние пациентки улучшилось: уменьшилась абдоминальная боль, отмечалась тенденция к нормализации стула. Выписана в удовлетворительном состоянии. На амбулаторный этап даны следующие рекомендации:

- преднизолон 60 мг – общий курс 14 дней, далее – снижение дозы на 5 мг каждую неделю до полной отмены;
- азатиоприн 100 мг длительно под контролем общего анализа крови и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, общий и прямой билирубин) ежемесячно;
- Сидерал® по 1 капсуле 1 раз в день между едой – 1 мес под контролем общего анализа крови;
- анализ кала на фекальный кальпротектин через 2–3 мес с последующей повторной консультацией гастроэнтеролога.

Спустя 1 мес после выписки пациентка самостоятельно, без обращения к врачу, отменила прием азатиоприна. Решение о прекращении приема препарата пациентка мотивировала развитием головокружения и замедленной реакцией на фоне проводимого лечения. У участкового терапевта не наблюдалась, рекомендуемые анализы не сдавала. Спустя полгода состояние пациентки ухудшилось, усилившаяся артралгия значительно ограничивала профессиональную и бытовую жизнь. В связи с этим пациентка обратилась за медицинской помощью к гастроэнтерологу в ноябре 2024 г.

Анамнез жизни

В детском возрасте в умственном и физическом развитии не отставала. В настоящее время является студенткой медицинского колледжа. Перенесла закрытую черепно-мозговую травму в возрасте 11 лет. Брюшной тиф, туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, а также заболевания, передающиеся половым путем, отрицает. В семейном анамнезе БК была установлена у тети по материнской линии. Выкуривает примерно 10 сигарет в день, утверждая, что это способствует снижению болевого синдрома. Курить начала после появления жалоб на боль и дискомфорт в животе. Алкоголем не злоупотребляет. Пациентка имеет аллергию на цефазолин. В рационе недостаточно клетчатки, так как пациентка испытывает дискомфорт в виде тяжести после ее употребления. Эпидемиологическая ситуация в регионе проживания пациентки расценивается как благоприятная. Проживает в частном доме, обеспеченном всеми необходимыми удобствами, вдали от крупных промышленных предприятий. Отмечается достаточное озеленение жилого массива.

Данные объективного обследования

Состояние средней степени тяжести. Рост 165 см, масса тела 49 кг, индекс массы тела 18 кг/м². Видимые слизистые обычной окраски, костно-мышечная система без особенностей. Кожа чистая, бледно-розовая. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, частота сердечных сокращений 72 уд/мин. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. В ротовой полости определяются афтозные эрозии слизистой. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Обе половины живота симметрично участвуют в акте дыхания. Живот болезненный при пальпации в

Таблица 3. Опросник индекса Харви–Брэдшоу

Table 3. The Harvey Bradshaw Index questionnaire

Критерий оценки	Выраженность симптома	Оценка в баллах	Результат
Общее самочувствие накануне	Очень хорошее	0	1
	Немного хуже обычного	1	
	Плохое	2	
	Очень плохое	3	
	Ужасное	4	
Боль в животе накануне	Нет	0	1
	Слабая	1	
	Умеренная	2	
	Сильная	3	
Частота жидкого/мягкого стула/день (например, накануне)		1 балл за каждую дефекацию	3
Пальпируемое образование в брюшной полости	Нет	0	0
	Сомнительно	1	
	Четко определяется	2	
	Четко определяется, болезненно при пальпации	3	
Осложнения (указать все, что применимо)	Артралгия, увеит, узловатая эритема, афтозный стоматит, гангренозная пиодермия, анальная трещина, свищ, абсцесс, другое	1 балл за каждое осложнение	2
Сумма			7
Примечание. Сумма баллов: ≤4 – ремиссия, 5–7 баллов – легкое обострение, 8–16 баллов – обострение средней тяжести, ≥16 баллов – тяжелое обострение.			

Таблица 4. Опросник индекса активности БК Table 4. The CDAI questionnaire		
Критерии. Оценка в баллах	Коэффициент	Результат
1. Количество дефекаций жидким или мягким калом на протяжении недели (сумма за 7 дней)	×2	36
2. Интенсивность болей в животе (от 0 до 3 баллов) на протяжении недели (сумма за 7 дней)	×5	35
3. Самочувствие в течение недели (от 0 до 4 баллов, сумма за 7 дней)	×7	49
4. Число осложнений из перечисленных: артралгии или артриты; увеит; узловая эритема или гангренозная пиодермия или афтозный стоматит; анальная трещина, свищи или абсцессы; межкишечные свищи; лихорадка в течение последней недели	×20	40
5. Прием опиатов (0 баллов – нет, 1 балл – да)	×30	0
6. Инфильтрат брюшной полости (0 баллов – отсутствует, 2 балла – сомнительный, 5 баллов – определяется)	×6	0
7. Гематокрит менее 47% для мужчин или менее 42% для женщин (разность между нормальной и фактической величиной)	×6	24
8. (1 – фактическая масса тела) × 100 индекс массы тела	×1	11
	Сумма	195
Примечание. Количество баллов ниже 150 указывает на ремиссию болезни, 150–300 – на легкую форму, 300–450 – на среднетяжелую форму, свыше 450 – на тяжелую форму.		

Таблица 5. Критерии оценки тяжести (клинической активности) обострения БК Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника и Ассоциации колопроктологов России Table 5. Criteria for assessing the severity (clinical activity) of exacerbation of BC of the All-Russian Society for the Study of IBD and the Russian Association of Coloproctology				
Критерий	Легкая БК	Средней тяжести БК	Тяжелая БК	Результат
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более	4–6
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная	Умеренная
Лихорадка	Отсутствует	<38 °С	>38 °С	Отсутствует
Тахикардия	Отсутствует	<90 в 1"	>90 в 1"	Отсутствует
Снижение массы тела	Отсутствует	до 5%	5% и более	До 5%
Гемоглобин	>100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л	>100 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/ч	>30 мм/ч	Норма
СРБ	Норма	До двух норм	>двух норм	Норма
Гипопротеинемия (гипоальбуминемия)	Отсутствует	Незначительная	Выраженная	Отсутствует
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть	Есть

верхних и нижних отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. При аускультации живота выслушивается вялая перистальтика, кишечные шумы ослаблены. При перкуссии живота тимпанический звук различной степени выраженности. При пальпации нижний край печени определяется у края реберной дуги. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Селезенка перкуторно не увеличена. Стул кашицеобразный 3 раза в день, без видимых патологических примесей. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. При пальцевом ректальном исследовании прямой кишки – без особенностей, на перчатке следы кала.

Дополнительные методы исследования

Оценка активности заболевания при настоящем обращении с использованием опросника для расчета ин-

декса Харви–Брэдшоу [9] показала результат в 7 баллов, что соответствует обострению болезни легкой степени (табл. 3). Сумма баллов по опроснику для оценки индекса активности БК [10], также известному как индекс Беста, составила 195, что также указывает на легкую степень тяжести заболевания (табл. 4). Для оценки состояния пациентки применялись простые критерии, разработанные Всероссийским обществом по изучению воспалительных заболеваний кишечника и Ассоциацией колопроктологов России (табл. 5) [3].

Клинический диагноз и рекомендованное лечение

В соответствии с текущей версией Клинических рекомендаций по болезни Крона для взрослых для классификации БК применяется Монреальская классификация [11], согласно которой БК определяется по несколь-

ким ключевым категориям: локализация воспалительного процесса, характер течения (фенотипу заболевания) и возраст начала заболевания. Необходимость выделения БК по возрасту обусловлена разницей клинических проявлений и разным прогнозом заболевания в различных возрастных группах [12]. Также оценивается тяжесть текущего обострения БК с выделением легкого, среднетяжелого и тяжелого обострения.

Таким образом, был сформулирован следующий диагноз: болезнь Крона L1, B2, A2, локализованная форма, хроническое течение, легкое обострение (индекс Харви–Брэдшоу – 7 баллов, индекс активности БК – 195 баллов); внекишечные проявления: артралгия, афтозный стоматит.

Для достижения стойкой ремиссии и предупреждения рецидивов БК пациентке были даны следующие рекомендации:

- преднизолон 50 мг утром (1 мг/кг массы тела в сутки) – первые 14 дней с последующим снижением дозы на 5 мг каждые 5–7 дней до полной отмены (в течение не более 12 нед) с контрольным визитом через 14 дней;
- азатиоприн 100 мг в день (2,0–2,5 мг/кг массы тела в сутки) длительно (не менее 2–4 лет) под контролем анализов крови: общий анализ крови и биохимический анализ крови (свободный и связанный билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза) первые 2 мес ежемесячно, далее – 1 раз в 3 мес (для своевременного выявления осложнений проводимой терапии); С-реактивный белок, фекальный кальпротектин 1 раз в 6 мес.

Помимо лекарственной терапии, были даны рекомендации по изменению образа жизни, что особенно важно для поддержания ремиссии и профилактики осложнений БК. В первую очередь настоятельно посоветовали пациентке полностью отказаться от курения, как от одного из прогностически неблагоприятных факторов течения БК. Доказано, что курение снижает эффективность используемых в лечении БК глюкокор-

тикостероидных и иммунодепрессивных препаратов. И напротив, отказ от курения улучшает клиническое течение заболевания [13]. Кроме того, большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ [14], а курение значительно повышает риск послеоперационного рецидива [11].

На текущий момент не получено убедительных доказательств эффективности диетотерапии для достижения ремиссии БК. Тем не менее существуют общие принципы питания при воспалительных заболеваниях кишечника, направленные на профилактику осложнений, таких как недостаточность питания и дефицит микроэлементов [15]. В этой связи рекомендуется соблюдение стандартной диеты с поддерживающим энтеральным питанием с применением полимерных смесей (например, Modulen). В период обострения БК следует увеличивать потребление белков до 1,2–1,5 г/кг в сутки. При выявлении лабораторных признаков анемии – контроль железа и ферритина, при подтверждении железодефицитной анемии – прием пероральных препаратов железа по назначению врача (при уровне гемоглобина менее 100 г/л – назначение парентеральных препаратов железа).

Заключение

Болезнь Крона – заболевание, требующее постоянной иммуносупрессивной терапии и регулярного контроля активности воспаления для предупреждения рецидивов, прогрессирования поражения ЖКТ, развития осложнений. Важнейшим аспектом ведения пациентов с болезнью Крона является достижение высокой приверженности к лечению. Комплексный подход к каждому пациенту с учетом его индивидуальных особенностей и соответствие лечения актуальным клиническим рекомендациям являются залогом повышения качества и длительности жизни пациентов с болезнью Крона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(2):512–30.
2. Gomollón F, Dignass A, Annesse V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis* 2017;11(1):3–25.
3. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009;(13):38–44.
Belousova E.A. Guidelines on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Farmateka*. 2009;(13):38–44 (in Russian).
4. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010;(2):60–5.
Livzan M.A., Makejkina M.A. Inflammatory bowel diseases: modern aspects of diagnosis and treatment. *Gastroenterology. Appendix to the Consilium Medicum journal*. 2010;(2):60–5 (in Russian).
5. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;139(3):4–12.
Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeyeva N.A. et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;139(3):4–12 (in Russian).
6. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy* 1984;30(3):167–72.
7. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1–V16.
8. Magro F, Langner C, Driessen A et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7(10):827–51.
9. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) 1980;1(8167):514.

10. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
11. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Болезнь Крона, взрослые. Клинические рекомендации. М., 2024. Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Crohn's disease, adults. Clinical recommendations. Moscow, 2024 (in Russian).
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
13. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2010;4(1):28-62.
14. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7(11):853-67.
15. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition* 2020;39(3):632-53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зобов Степан Сергеевич – студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: zardoks1783@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-2359-9337

Рязежкин Дмитрий Алексеевич – врач-эндоскопист эндоскопического отд-ния, ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: daryazhechkin@gmail.com

Елистратов Никита Дмитриевич – клин. ординатор по специальности «Терапия», ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: nikita_elistratov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7691-0578

Дехнич Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Поступила в редакцию: 20.05.2025

Поступила после рецензирования: 27.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Stepan S. Zobov – 4th year student, Smolensk State Medical University. E-mail: zardoks1783@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-2359-9337

Dmitry A. Ryazhechkin – Endoscopist, Clinical Hospital №1, Smolensk. E-mail: daryazhechkin@gmail.com

Nikita D. Elistratov – Clinical Resident, Smolensk State Medical University. E-mail: nikita_elistratov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7691-0578

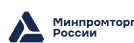
Natalya N. Dekhnich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Received: 20.05.2025

Revised: 27.05.2025

Accepted: 29.05.2025

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



РОССИЙСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
САММИТ



ДИАГНОПОЛИС
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА
INTERNATIONAL EXHIBITION
DIAGNOPOLIS

ОРГАНИЗАТОРЫ



1-3 ОКТЯБРЯ 2025
МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО

> 13 000 СПЕЦИАЛИСТОВ ИЗ 32 СТРАН

> 700 ДОКЛАДЧИКОВ

> 20 КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛОВ

> 200 НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ,
КРУГЛЫХ СТОЛОВ, САТЕЛЛИТНЫХ СИМПОЗИУМОВ

> 16 000 М² ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ

rdsummit.ru





Клинический случай билиарного сладжа

А.А. Тряпышко^{1,2}✉, В.И. Геращенко¹, В.Л. Присекина¹, Н.Н. Дехнич^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

² ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

✉dron9412@yandex.ru

Аннотация

В статье представлен клинический случай лечения билиарного сладжа у пациента Ш., 65 лет, которого на протяжении 4 лет беспокоит дискомфорт и давящая боль в области правого подреберья, горечь во рту по утрам. Пациенту была назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 1000 мг на ночь в течение трех месяцев. Через 3 мес у пациента купировались симптомы, нормализовались биохимические показатели. Ультразвуковое исследование желчного пузыря через 3 мес показало исчезновения билиарного сладжа. Модификация образа жизни и терапия урсодезоксихолевой кислотой стали эффективным подходом в терапии билиарного сладжа и профилактики желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Тряпышко А.А., Геращенко В.И., Присекина В.Л., Дехнич Н.Н. Клинический случай билиарного сладжа. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 19–23. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00624

Clinical case of biliary sludge

Andrey A. Tryapysenko^{1,2}✉, Vitalina I. Gerashchenkova¹, Viktoria L. Prisekina¹, Natalya N. Dekhnich^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Regional State Funded Healthcare Facility «Clinical Hospital №1», Smolensk, Russia

✉dron9412@yandex.ru

Abstract

The article presents a clinical case of a 65-year-old patient Shch. with biliary sludge (BS), who had been bothered by discomfort and pressing pain in the right upper quadrant, bitter taste in mouth in the morning, for 4 years. The patient was prescribed ursodeoxycholic acid 1000 mg at night for three months. After 3 months of treatment, the patient's symptoms disappeared and biochemical blood test return to the normal range. Ultrasound of the gallbladder after 3 months showed the disappearance of biliary sludge. Lifestyle modification and ursodeoxycholic acid therapy are effective approaches in the treatment of biliary sludge and prevention of gallstones.

Keywords: cholelithiasis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid.

For citation: Tryapysenko A.A., Gerashchenkova V.I., Prisekina V.L., Dekhnich N.N. Clinical case of biliary sludge. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 19–23 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00624

Введение

Билиарный сладж – смещаемый осадок в желчном пузыре, состоящий из фиксированных на муцине кристаллов холестерина и солей кальция. Сладж носит потенциально обратимый характер, но рассматривается как состояние, предшествующее образованию желчных камней. Термин «билиарный сладж» начали использовать в 1970-х годах. В переводе с английского языка «сладж» обозначает – «грязь» или «муть».

Образование билиарного сладжа можно рассматривать как ступень, предшествующую формированию холестериновых камней. Согласно клиническим наблюдательным исследованиям, в течение ближайших двух лет билиарный сладж может исчезать приблизительно в 18% случаев, в 60% – исчезать и появляться вновь, в 14% – могут образовываться холестериновые камни, и в 6% случаев может сопровождаться приступами желчной колики. Формирование билиарного сладжа часто происходит при нарушении сократительной функции желчного пузыря и ассоциировано практически с теми же факторами, что и развитие желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. В исследовании установлено, что кумулятивная частота острых билиарных событий за 5 лет при билиарном сладже значительно выше (33,9% vs

15,8%, $p=0,021$). Так, в 15,6% vs 5,3% случаев развивается острый холецистит, в 15,5% vs 5,3% – острый холангит, в 18,4% vs 11,1% – острый панкреатит. Относительный риск (ОР) для последующих билиарных событий при наличии у пациента билиарного сладжа более чем в 2,5 раза выше, чем у больных, не имеющих билиарного сладжа (ОР=2,573; 95% доверительный интервал 1,124–5,889; $p=0,025$) [2].

Основными причинами образования билиарного сладжа являются: демографические/генетические факторы; метаболические факторы: (питание с высоким содержанием жира и простых углеводов, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет); похудание на фоне низкокалорийной диеты; прием препаратов эстрогенов; нарушение опорожнения желчного пузыря; терапия фибратами; нарушения обмена желчных кислот (хронические заболевания печени; поражение терминального отдела подвздошной кишки) [1].

В условиях отягощенной по ЖКБ наследственности заболеваемость билиарным сладжем повышается в 4–5 раз. Распространенность ЖКБ четко коррелирует с возрастом. В странах с западным стилем жизни частота выявления ЖКБ в пожилом возрасте достигает 30%, хотя максимальная частота развития осложнений реги-

стрируется в возрасте 40–69 лет. Распространенность ЖКБ у женщин выше. Однако с возрастом половые различия в заболеваемости сглаживаются: если в возрастной группе 30–39 лет соотношение распространенности ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, то в возрасте 40–49 лет – 1,6:1, в 50–59 лет – 1,2:1. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности. При повторных беременностях вероятность камнеобразования возрастает в 10–11 раз. Билиарный сладж выявляется у 20–30% беременных, желчные камни – у 5–12%. Зарегистрированы случаи спонтанного растворения камней после родоразрешения. Билиарный сладж также часто носит обратимый характер. Среди пациентов с сахарным диабетом частота ЖКБ повышена в 3 раза; при циррозе печени – в 2–5 раз. В условиях быстрого похудения и после бариатрических вмешательств в отсутствие профилактической холецистэктомии вероятность развития ЖКБ может составлять более 30% [3–6].

Выделяют три основных типа билиарного сладжа, каждый из которых имеет четко очерченную эхографическую картину [7–9]:

- 1) микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований размером до 4–5 мм, не дающих акустической тени и выявляемых после изменения положения тела пациента;

- 2) сгустки замазкообразной желчи – эхонеоднородная желчь со сгустками различной плотности, смещаемыми и не дающими акустической тени или, в редких случаях, с эффектом ослабления за сгустком;

- 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами – при этом микролиты могут содержаться одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

Первой ступенью образования холестериновых камней служит билиарный сладж. В условиях относительного избытка холестерина («литогенная желчь») образуются нестабильные, обогащенные холестерином пузырьки, которые сливаются в преципитаты кристаллов. Необходимые условия формирования камней: перенасыщение желчи холестерином, нуклеация кристалла моногидрата холестерина и его рост происходят в слое муцинового геля. В результате слияния пузырьков образуются жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые; снижение моторики желчного пузыря вследствие снижения чувствительности к холецистокину и/или автономной нейропатии. Для формирования билиарного сладжа необходимы нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина и нуклеация компонентов желчи на фоне перенасыщения холестерином и кальция билирубинатом [1]. Примерно у 14% таких пациентов образуются желчные камни. Билиарный сладж может послужить причиной развития осложнений, свойственных ЖКБ, – желчной колики, острого холецистита, острого панкреатита, а также, возможно, хронического идиопатического панкреатита [10, 11]. Уровень заболеваемости острым холециститом в России составляет 136 случаев на 100 тыс.

взрослого населения. В структуре госпитализируемых пациентов с острыми заболеваниями органов брюшной полости острый холецистит занимает второе место (23,6%) после острого панкреатита (24,9%), а холецистэктомия – в структуре экстренных и неотложных операций (25%) занимает второе место после аппендэктомии (39%). Госпитальная летальность при остром холецистите составляет 1%, послеоперационная – 1,4%. Послеоперационная летальность при хроническом холецистите не превышает 0,1%. Таким образом, своевременная диагностика билиарного сладжа и его коррекция позволит снизить риск возникновения острых билиарных событий [12].

Жалобы пациента

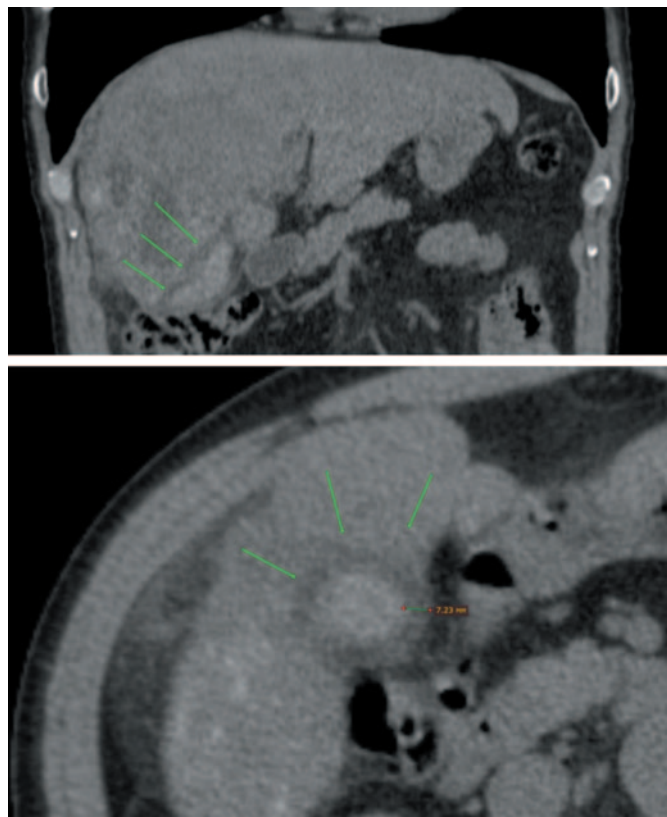
Пациент Щ., 65 лет, 23.12.2024 поступил в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска в плановом порядке с предварительным диагнозом «билиарный сладж». Предъявлял жалобы на дискомфорт или давящую боль в области правого подреберья, горечь во рту по утрам. Дискомфорт и боль в правом подреберье возникали утром натощак и после приема жареной или жирной пищи.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с июня 2020 г. В этом году направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) в связи с COVID-19. По результатам исследования выявили стеатоз печени. Была назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) 500 мг/сут. Принимал в течение 3 мес (июнь, июль, август 2020 г.). После этого за медицинской помощью не обращался.

Из анамнеза известно, что в июле 2024 г. обратился к участковому терапевту с жалобами на дискомфорт и боль в правом подреберье. Был назначен комплекс обследований. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлено нарушение реологических свойств желчи (желчный пузырь: расположение обычное, форма не изменена; размеры не увеличены, контуры четкие, ровные, длинник – 81 мм, поперечник – 24 мм; полость: желчь с эхопозитивной взвесью; холедох – 6 мм; конкременты не выявлены; желчный проток не расширен, не деформирован; образования не выявлены; структура стенок и полости – без особенностей). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, выявлен хронический холецистит с признаками седиментации желчи (желчный пузырь расположен обычно, деформирован в проксимальных отделах за счет перегибов, стенки диффузно утолщены, местами с нечеткими контурами, конкрементов не выявлено, неравномерная плотность от содержимого за счет седиментации желчи, ложе без особенностей); рис. 1. В августе 2024 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого был выявлен застойный желчный пузырь (желчный пузырь: средних размеров 75×27 мм; форма овальная, перегиб в теле; контуры ровные; прилегающие ткани не изменены; стенки утолщены до 4 мм, уплот-

Рис. 1. Билиарный сладж на МСКТ органов брюшной полости.
Fig. 1. Biliary sludge on MSCT of abdominal organs.



нены; в просвете сладж; конкременты не определяются; внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены). В сентябре этого же года были проведены лабораторные методы исследования: общий анализ крови и биохимический анализ крови. Наблюдались следующие отклонения от нормы: повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 37 Ед/л (в норме: 0–35 Ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) – до 155 Ед/л (в норме: 20–140 Ед/л), гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТ) до 273 Ед/л (в норме: 0–38 Ед/л), С-реактивного белка (СРБ) до 6,7 мг/л (в норме: 0–5 мг/л); снижение содержания общего холестерина до 2,69 ммоль/л; повышение СОЭ до 50 мм/ч. В октябре 2024 г., по данным биохимического анализа крови, наблюдали нормализацию АСТ, ЩФ, СРБ и снижение ГГТ до 78,4 Ед/л (в норме: 0–38 Ед/л). В декабре 2024 г. были проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости в динамике. По данным лабораторных методов исследования, отмечалось снижение глюкозы – 3,96 ммоль/л (в норме: 4,1–6,1 ммоль/л). По результатам УЗИ установлено нарушение реологических свойств желчи (желчный пузырь: расположение обычное, форма не изменена; размеры не увеличены, контуры четкие, ровные, длинник 75 мм, поперечник 24 мм; полость: желчь с эхопозитивной взвесью; холедох – 6 мм; конкременты не выявлены; желчный проток не расширен, не деформирован; образования не выявлены; структура стенок и полости – без особенностей).

Анамнез жизни

Пациент пенсионер, имеет среднее специальное образование. Алкоголь в гепатотоксических дозах не употребляет. Курит 1 пачку сигарет в день на протяжении 40 лет. Употребляет в пищу жирное, жареное, соленое. В 60 лет – операция по удалению паховой грыжи. Наследственный и аллергологический анамнезы не отягощены. Брюшной, сыпной тиф, вирусный гепатит, туберкулез, ВИЧ отрицает. Сахарный диабет отрицает.

Данные объективного обследования

Общее состояние пациента удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Рост – 187 см, масса тела – 82 кг, индекс массы тела – 23,45 кг/м². Кожные покровы умеренно влажные, чистые, тургор снижен. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Деформаций костно-суставной системы нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот симметричен, безболезненный при пальпации. Нижний край печени ровный, гладкий, эластичный, не выступает из-под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. При пальцевом ректальном исследовании прямой кишки – без особенностей, на перчатке следы кала.

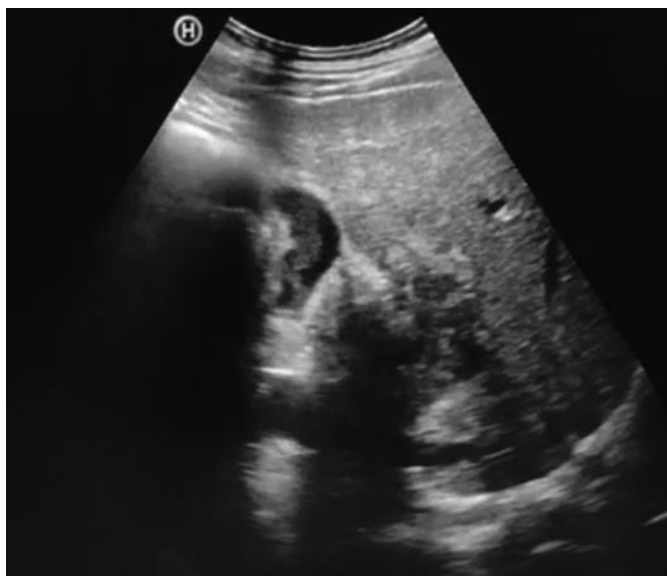
Дополнительные методы исследования

В стационаре пациенту были назначены лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, СРБ, анализ крови RW и ВИЧ, коагулограмма, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенография органов грудной клетки, МРТ органов брюшной полости с контрастированием, электрокардиограмма (ЭКГ), эзофагогастродуоденоскопия.

По результатам лабораторных методов исследования отмечались следующие отклонения показателей от нормы: повышение содержания в крови ГГТ до 205 Ед/л (в норме: 0–38 Ед/л) и ЩФ до 320 Ед/л (в норме: 64–300 Ед/л). По данным УЗИ органов брюшной полости, обнаруживались признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы. При этом размеры печени не увеличены, *v. portae* не расширена. Определялось утолщение стенки желчного пузыря, его перегиб, и неоднородное содержимое желчного пузыря (размеры желчного пузыря 65×26 мм, форма неправильная с перегибом в области тела, стенки утолщены до 3,2 мм с двойным контуром, мелкодисперсное содержимое в просвете); рис. 2. По данным МРТ органов брюшной полости с контрастированием, были выявлены признаки нерезко выраженного расширения наружных желчных протоков, расширение левого внутрипеченочного желчного протока с наличием дефекта сигнала в проксимальном отделе, что не исключало нали-

Рис. 2. Билиарный сладж на УЗИ органов брюшной полости до лечения.

Fig. 2. Biliary sludge on ultrasound of abdominal organs before treatment.



чие сгустков желчи в нем. Кроме того, определялись признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы, а также застой желчи в желчном пузыре (размеры желчного пузыря 60×20 мм, стенка 3 мм, густая желчь в просвете). По данным ЭКГ – без патологии. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлен антральный гастрит (пищевод проходим свободно, слизистая бледно-розовая; вены пищевода не расширены; кардия смыкается плотно; зубчатая линия прослеживается; вены желудка не расширены; желудок обычных размеров, расправляется воздухом свободно; натощак содержит умеренное количество жидкости, слизь, желчь примесь; складки слизистой сглажены; в антральном отделе желудка слизистая бледно-розовая, гиперемирована; привратник функционирует; луковица 12-перстной кишки не деформирована; слизистая бледно-розовая; слизистая залуочичного отдела 12-перстной кишки бледно-розовая). Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка подтвердило хронический антральный гастрит: воспаление (+) минимальное, активность (-), атрофия (+), *Helicobacter pylori* (-), метаплазия (-).

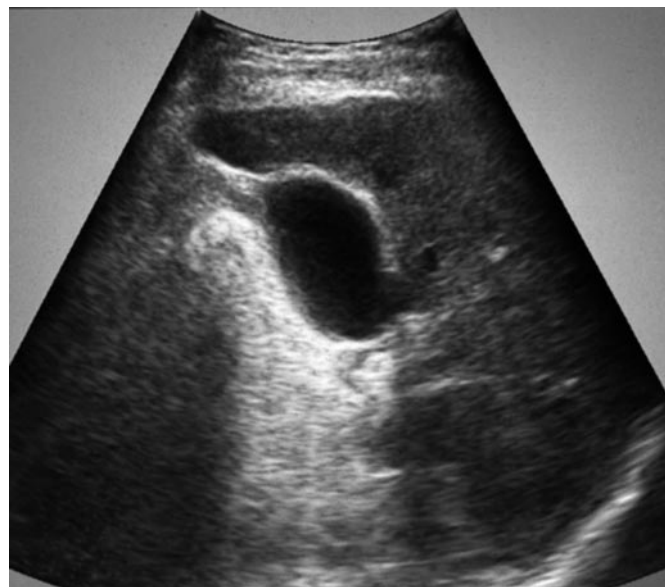
На основании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования был установлен следующий клинический диагноз – «ЖКБ. Билиарный сладж».

Лечение и тактика ведения пациента

На основе полученных результатов исследования, пациенту рекомендовано поддержание нормальной массы тела и рациональное питание. Калорийность рациона должна быть умеренной, прием пищи – дробным (5–6 раз в день с перерывами не более 4–5 ч, за исключением ночи). Целесообразно употреблять продукты, обогащенные пищевыми волокнами (свежие фрукты и овощи), злаками (зерновой хлеб, овес, коричневый рис,

Рис. 3. УЗИ желчного пузыря пациента Ш. после лечения УДХК через 3 мес.

Fig. 3. Ultrasound of the gallbladder of patient Shch. after UDCA treatment after 3 months.



продукты с отрубями), полезны фасоль и чечевица, из мясных продуктов следует отдавать предпочтение содержащим меньшее количество жира – курице, индейке (без кожи), потребляемая рыба должна быть не слишком жирной. Кисломолочные продукты лучше выбирать с пониженным содержанием жира, а употребление молочных продуктов свести к минимуму. Следует избегать жареных блюд, копченостей, выпечки и пищи, богатой простыми углеводами (последние повышают риск камнеобразования) [1].

В качестве медикаментозной терапии назначена УДХК (Урдокса®) 1000 мг (из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки) 1 раз в день внутрь ежедневно вечером, перед сном в течение 3 мес. Препараты желчных кислот, в частности УДХК, являются базисными при билиарном сладже. УДХК – гепатопротекторное средство, которое уменьшает содержание холестерина в желчи за счет угнетения его реабсорбции в кишечнике и подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь [13–15]. УДХК оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах, подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов. УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот, способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие [16, 17].

Через неделю от начала лечения пациент отметил уменьшение выраженности дискомфорта в правом подреберье, боль в правом подреберье не возникала, интенсивность горечи во рту по утрам уменьшилась сразу после начала лечения и полностью исчезла на 2-й неделе терапии. Через 2 нед лечения симптомы заболевания полностью купировались. Пациент хорошо перенес

лечение, и на протяжении трех месяцев терапии нежелательных реакций зарегистрировано не было.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата УДХК Урдокса® пациенту был проведен контроль биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубина общего и прямого) через 1 и 3 мес после начала лечения. Отклонений биохимических показателей крови от нормы не было выявлено. После трехмесячной терапии УДХК (Урдокса®) проведено контрольное УЗИ органов брюшной полости, которое показало исчезновение билиарного сладжа (рис. 3).

Для профилактики повторного образования билиарного сладжа и профилактики повторного холедохолитиаза пациенту рекомендован прием УДХК (Урдокса®) в течение нескольких месяцев после растворения сладжа в дозе 1000 мг (из расчета 10 мг на 1 кг массы

тела в сутки) в 2 приема с последующим контролем биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубина общего и прямого), а затем прием УДХК (Урдокса®) курсами 2 раза в год по 2 мес.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата УДХК (Урдокса®) в лечении билиарного сладжа у пожилого пациента. В случае своевременной диагностики билиарного сладжа и назначении УДХК прогноз для пациентов обычно благоприятный. УДХК является перспективным препаратом для первичной профилактики ЖКБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (in Russian).
- Wang HH, Portincasa P, Liu M et al. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res* 2018;2(4):186-99.
- Huang J, Chang CH, Wang JL et al. Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2009;9:63.
- Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(31):4215-20.
- Koebnick C, Smith N, Black MH et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):328-33.
- Chuang SC, Hsi E, Lee KT. Genetics of gallstone disease. *Adv Clin Chem* 2013;60:143-85.
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2007;9(7):13-7. Il'chenko AA, Deljukina OV. Clinical aspects of biliary sludge. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2007;9(7):13-7 (in Russian).
- Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016;(3):14-20. Agafonova N.A., Iakovenko E.P., Iakovenko A.V., Ivanov A.N. biliary sludge: possibilities of conservative therapy. *Therapeutic case*. 2016;(3):14-20 (in Russian).
- Полунина Т.Е. Билиарный сладж: разбор клинического случая. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019;(1):29-35.
- Polunina T.E. Biliary sludge: case study. *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2019;(1):29-35 (in Russian).
- Pazzi P, Gamberini S, Buldrini P, Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder. *Dig Liver Dis* 2003;35(Suppl 3):S39-45.
- Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1053-62.
- Ревивили А.Ш., Оловянный В.Е., Гогия Б.Ш. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М., 2024. Revishvili A.Sh., Tin V.E., Gogia B.Sh. et al. Surgical assistance in the Russian Federation. Moscow, 2024.
- Wang HH, Portincasa P, Bari OD et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2013;43:413-26.
- Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(7):1090-100.
- Buryova H, Chalupsky K, Zbodakova O et al. Liver protective effect of ursodeoxycholic acid includes regulation of ADAM17 activity. *BMC Gastroenterol* 2013;13:155-67.
- Агафонова Н.А. Билиарный сладж: тактика ведения и лечения. *Медицинский совет*. 2012;(9):28-33. Agafonova N.A. Biliary sludge: management and treatment tactics. *Medical Council*. 2012;(9):28-33 (in Russian).
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит*. 2017;(2):19:5-8. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, therapeutic approaches. *Medical alphabet*. 2017;(2):19:5-8 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тряпыхин Андрей Андреевич – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: dron9412@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4652-8161

Геращенко Виталина Ивановна – студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: 2voiot3a@gmail.com

Присекина Виктория Леонидовна – студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: prisekinaviktoria@yandex.ru

Дехнич Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Поступила в редакцию: 20.05.2025

Поступила после рецензирования: 30.05.2025

Принята к публикации: 05.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey A. Tryapishko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Smolensk State Medical University. E-mail: dron9412@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4652-8161

Vitalina I. Gerashchenkova – 4th year student, Smolensk State Medical University. E-mail: 2voiot3a@gmail.com

Viktoria L. Prisekina – 4th year student, Smolensk State Medical University. E-mail: prisekinaviktoria@yandex.ru

Natalya N. Dekhnich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Received: 20.05.2025

Revised: 30.05.2025

Accepted: 05.06.2025



Клинический случай токсического поражения печени на фоне приема кваса Болотова

Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова, К.А. Абуева, П.М. Магомедова✉, К.Л. Сейдалиева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

✉vanessa.madson@mail.ru

Аннотация

Описан клинический случай токсического поражения печени на фоне приема кваса Болотова, содержащего гепатотоксичные фитопрепараты. Токсический гепатит – это острое или затяжное состояние, характеризующееся повреждением клеток печени. Его развитие обусловлено воздействием ядовитого для печени вещества, которое может попасть в организм как в большой дозе за один раз, так и в небольших количествах на протяжении длительного периода. Гепатотоксичность является одной из наиболее часто встречающихся побочных реакций при использовании фитопрепаратов. Терапия должна быть комплексной и включать в себя защитное воздействие на печень и желудочно-кишечный тракт, а также метаболическую, очищающую и противосекреторную поддержку. В диагностике поражения гепатоцитов важны лабораторные показатели, а именно активность печеночных ферментов.

Ключевые слова: гепатит, токсический гепатит, фитопрепараты, чистотел, фитотерапия, клинический случай.

Для цитирования: Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Абуева К.А., Магомедова П.М., Сейдалиева К.Л. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (6): 24–27. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00625

A clinical case of toxic liver injury associated with the consumption of Bolotov's kvass

Nabi U. Chamsutdinov, Djariyat N. Abdulmanapova, Kamila A. Abueva, Patimat M. Magomedova✉, Kira L. Seydalieva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

✉vanessa.madson@mail.ru

Abstract

This article presents a clinical case of toxic liver injury following the intake of Bolotov's kvass, a beverage containing hepatotoxic herbal ingredients. Toxic hepatitis is an acute or prolonged condition characterized by damage to liver cells. It may result from exposure to a substance harmful to the liver, either as a single large dose or through repeated intake over time. Hepatotoxicity is one of the most common adverse effects associated with the use of herbal remedies. Effective therapy requires a comprehensive approach, including liver and gastrointestinal protection, as well as metabolic, detoxifying, and antisecretory support. Laboratory diagnostics play a critical role in identifying hepatocellular injury, particularly through the evaluation of liver enzyme activity.

Keywords: hepatitis, toxic hepatitis, herbal remedies, celandine, phytotherapy, clinical case.

For citation: Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N., Abueva K.A., Magomedova P.M., Seydalieva K.L. A clinical case of toxic liver injury associated with the consumption of Bolotov's kvass. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 24–27 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00625

Введение

Печень страдает от множества негативных факторов, включая промышленные загрязнители, естественные токсины, лекарственные препараты, алкоголь, вирусные инфекции и другие вещества, что приводит к различным патологическим состояниям с разными механизмами возникновения и симптомами [1].

Глобально более 2 млрд людей страдают различными заболеваниями печени и желчевыводящих путей. В условиях стремительного развития химической и фармацевтической индустрии, когда их продукция все шире внедряется в повседневную жизнь, проблема токсических поражений печени становится крайне актуальной [2].

Особую опасность представляет неправильное применение фитопрепаратов как основной причинный фактор развития токсических заболеваний печени. При использовании растительных препаратов необходимо уделять особое внимание их потенциально токсическому воздействию на печень. Некоторые растения, та-

кие как валериана, дубровник, комбуча, карликовый дуб, чистотел и александрийский лист, могут при определенных условиях спровоцировать развитие гепатита. Это связано с тем, что данные растения содержат биологически активные вещества, которые могут оказывать негативное влияние на печеночные клетки, особенно при длительном или неконтролируемом употреблении [3].

Большой чистотел, известный как *Chelidonium majus* L., – единственный представитель одноименного рода в семействе маковых. В России официально зарегистрировано и применяется растительное сырье – трава чистотела (*Chelidonii herba*). Фармакологическое действие растения хорошо изучено, обеспечивая его значимой ролью в медицине, благодаря алкалоидам, среди которых доминирует хелидонин, а также присутствуют гомохелидонин, протопин и сангвиритрин – комплекс, включающий алкалоиды сангвинарин и хелеритрин [4].

Медикаментозные поражения печени (МПП) продолжают представлять собой значимую проблему в здраво-

охранении и лидируют среди причин развития острой печеночной недостаточности в США и странах Западной Европы. Наблюдается глобальное увеличение числа случаев МПП, связанных с употреблением фитопрепаратов и биологически активных добавок.

В США ежегодно осуществляется около 2 тыс. операций по пересадке печени из-за лекарственно-индуцированного поражения органа. Согласно статистике, частота встречаемости МПП варьируется от 1 до 19 случаев на 100 тыс. населения ежегодно, а по другим оценкам, составляет от 3% до 6% всех случаев применения лекарственных средств. В общей структуре госпитализированных пациентов с заболеваниями печени доля больных с лекарственной желтухой (холестазом) составляет 2–5%, а с лекарственным гепатитом – 10% [5].

Актуальность проблемы также определяется высокими социально-экономическими последствиями. Токсические гепатиты являются одной из ведущих причин временной и стойкой утраты трудоспособности, увеличивают нагрузку на систему здравоохранения и значительно ухудшают качество жизни пациентов [6].

В рабочей среде токсичные соединения не обнаруживаются в высоких концентрациях. Незначительное увеличение их содержания приводит к развитию субклинических форм хронического токсического гепатита. Химические вещества либо продукты их распада оказывают как прямое, так и косвенное отравляющее воздействие на клетки печени (гепатоциты), а также стимулируют активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Степень токсического воздействия чужеродных веществ (ксенобиотиков) обусловлена множеством факторов, включая химическое строение соединения, интенсивность кровотока в печени, связывание с белками, генетическую предрасположенность, различные внутриклеточные факторы, возраст, особенности рациона, а также чрезмерное употребление лекарственных препаратов и алкоголя [7].

Гепатотропные яды или их метаболиты запускают в клетках различные химические процессы, такие как снижение уровня восстановленного глутатиона или окислительный стресс, что в дальнейшем оказывает влияние на белки, липиды и ДНК. Это может привести к апоптозу (программированной гибели) клеток и усилению цитокинового воздействия на иммунную систему печени, поскольку в этот процесс вовлекаются клеточные органеллы, такие как митохондрии, цитоскелет, эндоплазматический ретикулум, микротрубочки и ядро [8].

Клинический случай

Пациентка А. (1976 г. р.) пришла на первичный прием 15.10.2024 в «Целитель» с жалобами на тошноту. При осмотре отмечается иктеричность склер, желтушность кожных покровов. В сердце тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 60 уд/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезнен. Из анамнеза заболевания известно, что в течение двух недель принимала 2 раза в день отвар на основе чистотела, сахара (квас Болотова). Злоупотребляет нестероидными противовоспалительными препаратами. Рекомендована лабораторная и инструментальная диагностика.

1. Общий анализ крови.
2. Кровь на билирубин, щелочную фосфатазу (ЩФ).
3. Кровь на маркеры гепатита Hbs-Ag, anti-Hbs-Ag, anti-HbelgG, anti-HbeorelgG, anti-HbcorelgM, anti-HCV (IgM, IgG). Определение ДНК к вирусному гепатиту В и С.
4. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы.
5. Гастроскопия.
6. Кровь на специфический IgE (пищевая панель).
7. Кровь на лактазную недостаточность.
8. Кровь на целиакию (антитела к L-глиадину, антитела к деамидированным пептидам глиадина, IgA; антитела к ретикулину IgA и IgG; антитела класса IgA и G к тканевой трансглутаминазе; антитела к эндомиозию, IgA. Ген HLA-DQ2 и HLA-DQ2.

В общем анализе крови от 14.10.2024 и от 15.10.2024 по результатам проведенного анализа выявлена эозинофилия – снижение уровня эозинофилов в крови. В остальных показателях изменений не выявлено. Биохимический анализ крови представлен в таблице.

По результатам серологического исследования от 15.10.2024 были выявлены положительные антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (anti-HBcore-total). По результатам полимеразной цепной реакции исследования от 15.10.2024: ДНК и РНК вируса гепатита В не обнаружены. Проведена плановая диагностическая видеогастроскопия от 15.10.2024. Заключение: эндоскопические признаки недостаточности кардии; дуоденогастральный рефлюкс; поверхностный гастрит; эрозия желудка IIa тип по классификации Toljato; эрозивный бульбит. Заключение УЗИ органов брюшной полости от 15.10.2024: признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы. На повторном приеме 17.10.2024 на основании результатов лабораторно-ин-

Биохимические показатели Biochemical Parameters				
Показатель	14.10.2024	15.10.2024	22.10.2024	01.11.2024
АЛТ, Ед/л	895,0	–	190	33
АСТ, Ед/л	745,6	–	46	24
Билирубин общий, мкмоль/л	–	71,0	14,2	19
ГГТ, Ед/л	–	–	68,8	51,4
ЩФ, Ед/л	–	647	326	284

струментальных методов исследования был выставлен диагноз: токсический гепатит с высокой лабораторной активностью, развившийся на фоне приема кваса Болотова, в состав которого входит чистотел; хронический эрозивный гастрит тип С, с локализацией эрозии в области тела желудка по большой кривизне, диаметром 0,2×0,2 см, обострение; хронический эрозивный дуоденит с множественными мелкоточечными эрозиями, обострение; реактивный панкреатит.

Рекомендована терапия.

1. Гептрал 800 мг + физиологический раствор 100 мл 1 раз в день 10 дней. Затем Гептрал 400 мг, по 1 таблетке 2 раза в день перед едой 1 мес.
2. Реамберин 400 мл + Рибоксин 10 мл 2% раствора, внутривенно-капельно 1 раз в день.
3. Глюкоза 200 мл 5% раствор + аскорбиновая кислота 5 мл 5% раствор + Преднизолон 60 мг, внутривенно-капельно 1 раз в день.
4. Гепамерц 3 г (порошок) 3 раза в день до еды.
5. Париет 20 мг, по 1 капсуле 2 раза в день за 30 мин до еды.
6. Де-нол или Улькавис, или Висмута трикалия дигидрат по 2 таблетки 2 раза в день за 30 мин до еды, 4 нед (112 таблеток).
7. Ганатон по 1 таблетке – 3 раза в день за 30 мин до еды.
8. Урсофальк 500 мг 1 таблетка на ночь.
9. Каждые 5 дней контролировать уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина.
10. Через 1 мес повторная гастроскопия.

На повторном приеме 23.10.2024 на основании результатов биохимического анализа крови подтвержден диагноз и внесены коррективы в рекомендуемое лечение. Клинический диагноз: токсический гепатит с высокой лабораторной активностью, развившийся на фоне приема кваса Болотова, в состав которого входит чистотел; хронический эрозивный гастрит тип С, с локализацией эрозии в области тела желудка по большой кривизне, диаметром 0,2×0,2 см, обострение; хронический эрозивный дуоденит с множественными мелкоточечными эрозиями, обострение; реактивный панкреатит.

Терапия назначенными препаратами продолжается с отменой глюкозы, аскорбиновой кислоты, преднизолона, Реамберина и Рибоксина. Через 10 дней повторная сдача крови на АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин. Через 1 мес повторная гастроскопия. В анализе мочи от 01.11.2024 было обнаружено повышение лейкоцитов (10–15), по Нечипоренко лейкоциты 8800 мл. Проведено УЗИ почек от 01.11.2024. УЗИ-признаки хронического пиелонефрита, кист почек.

На повторном приеме 02.11.2024 на основании результатов лабораторно-инструментальных методов исследования был выставлен диагноз и назначено соответствующее лечение. Выявлена положительная динамика и эффект от проводимой терапии. Клинический

диагноз: токсический гепатит, показатели аминотрансфераз, ЩФ, билирубина нормализовались; хронический эрозивный гастрит тип С, с локализацией эрозии в области тела желудка по большой кривизне, диаметром 0,2×0,2 см, обострение; хронический эрозивный дуоденит с множественными мелкоточечными эрозиями, обострение; реактивный панкреатит; хронический пиелонефрит, обострение (в моче по Нечипоренко лейкоцитов 8800); кисты левой почки диаметром 15 мм и 13 мм. Киста правой почки диаметром 19 мм. К назначенному ранее лечению добавлены Амоксиклав 875/125 мг по 1 таблетке 2 раза в день, 10 дней, Канефрон Н по 1 таблетке 3 раза в день, 14 дней, также снижена доза Гептарала – 400 мг. Через 10 дней повторно сдать кровь на АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин и мочу по Нечипоренко.

Заключение повторной гастроскопии от 17.11.2024: эндоскопические признаки недостаточности кардии; дуоденогастральный рефлюкс; поверхностный гастрит; эрозия желудка IIa тип по классификации Toljamo. Заключение УЗИ органов брюшной полости от 18.11.2024: признаки умеренной гепатомегалии, умеренно выраженных диффузных изменений печени.

На повторном приеме 18.11.2024 на основании результатов инструментальных методов исследования было подкорректировано лечение и выставлен заключительный диагноз: хронический эрозивный гастрит тип С с локализацией эрозии в области тела желудка по большой кривизне, диаметром 0,2×0,2 см, обострение; хронический эрозивный дуоденит с множественными мелкоточечными эрозиями, обострение; реактивный панкреатит, хронический пиелонефрит, ремиссия. Кисты левой почки диаметром 15 мм и 13 мм. Киста правой почки диаметром 19 мм.

1. Нексиум 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день за 30 мин до еды, 3 мес. Затем по 1 таблетке еще 6 мес.
2. Урсофальк 500 мг 1 таблетка на ночь, 3 мес.
3. Физиологический раствор 100 мл + Актовегин 10 мл 1 раз внутривенно капельно 10 дней.
4. Даларгин по 1 мг 2 раза внутримышечно, 20 дней.
5. Диета с ограничением в рационе питания жареного, жирного, острого, крепкого чая, кофе, газированных напитков.
6. 18.12.2024 повторно гастроскопия + моча по Нечипоренко.

Выявлена положительная динамика и эффект от проводимой терапии.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении наглядно продемонстрированы особенности проявления токсического поражения печени на фоне приема кваса с чистотелом. Чистотел относится к фитопрепаратам, которые могут оказывать токсическое влияние на печень. Впоследствии могут наблюдаться признаки токсического поражения, такие как тошнота, рвота, иктеричность склер и желтушность кожных покровов. Данный диагноз подтверждается следующими изменениями ла-

бораторных показателей: повышение ГГТ (124 Ед/л), АСТ (745,6 Ед/л), АЛТ (895,0 Ед/л), витамина В₁₂ (3033 пг/мл), гемоглобина (146 г/л), общего билирубина (71 мкмоль/л), ЩФ (647 Ед/л). В пользу данного диагноза свидетельствуют и данные УЗИ печени, указывающие на наличие признаков диффузных изменений печени и поджелудочной железы. Терапия Гептралом в дозе 800 мг в течение 10 дней и Гепамерцем (3 г, порошок) в сочетании с симптоматической терапией привели к регрессу симптомов токсического поражения печени. Тошнота и рвота исчезли, нормализовались окраска

кожи и склер, а также показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина, ЩФ и ГГТ. Необходимо повторять курсы лечения указанными препаратами. В дальнейшем пациентка должна находиться под наблюдением врача-терапевта.

Медицинские данные публикуются с письменного согласия пациентки.

Medical data are published with the written consent of the patient.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. М., 2019. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Reichelson K.L. et al. Drug-induced liver injury. Clinical guidelines for physicians. Moscow, 2019 (in Russian).
- Протасова Г.А., Шабашева Л.В., Попов В.Б. Коррекция токсического поражения печени стволовыми клетками. *Токсикологический вестник*. 2020;163(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-toksicheskogo-porazheniya-pecheni-stvolovymi-kletkami> (дата обращения: 20.02.2025).
- Протасова Г.А., Шабашева Л.В., Попов В.Б. Correction of toxic liver injury with stem cells. *Toxicological Bulletin*. 2020;163(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-toksicheskogo-porazheniya-pecheni-stvolovymi-kletkami> (accessed: 20.02.2025) (in Russian).
- Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Медицинский совет*. 2013;6(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-porazheniya-pecheni-puti-farmakologicheskoy-korreksii> (дата обращения: 20.02.2025).
- Антоненко О.М. Toxic liver injuries: approaches to pharmacological correction. *Medical Council* 2013;6(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-porazheniya-pecheni-puti-farmakologicheskoy-korreksii> (accessed: 20.02.2025) (in Russian).
- Василенко В.В., Тимофеев С.Е., Фролова Н.И. Поражение печени, вызванное приемом чистотела. Описание клинического случая. *Вестник современной клинической медицины*. 2010;3 (Приложение 1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pecheni-vyzvannoe-priemom-chistotela-opisanie-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 22.02.2025).
- Vasilenko V.V., Timofeev S.E., Frolova N.I. Liver damage caused by the intake of celandine: a case report. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010;3 (Supplement 1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pecheni-vyzvannoe-priemom-chistotela-opisanie-klinicheskogo-sluchaya> (accessed: 22.02.2025) (in Russian).
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993;46(11):1323-30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6
- Бугеров А.О. Лекарственные поражения печени. *Российский медицинский журнал*. 2012;(3):107. Bueverov A.O. Drug-induced liver injury. *Russian Medical Journal*. 2012;(3):107 (in Russian).
- Ковтун А.В. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач. Гастроэнтерология*. 2011;(2):2-7. Kovtun A.V. et al. Drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Attending Physician. Gastroenterology* 2011;(2):2-7 (in Russian).
- Агзамова Г.С., Алиева А.М. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009;(12). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-techeniya-toksicheskikh-hepatitov-i-ih-lechenie-obzor-literatury> (дата обращения: 22.02.2025).
- Agzamova G.S., Alieva A.M. Clinical features and treatment of toxic hepatitis (literature review). *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2009;(12). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-techeniya-toksicheskikh-hepatitov-i-ih-lechenie-obzor-literatury> (accessed: 22.02.2025) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чамсутдинов Наби Уматович – заслуженный врач Республики Дагестан, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; гастроэнтеролог, кардиолог, нефролог, пульмонолог, ревматолог, терапевт, ФГБУЗ Махачкалинская больница «Южно-окружного медицинского центра ФМБА России»; ООО «Целитель». E-mail: dgmafakteri2014@mail.ru

Абдулманапова Джарият Набиевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; гастроэнтеролог, кардиолог, пульмонолог, терапевт, ФГБУЗ Махачкалинская больница «Южно-окружного медицинского центра ФМБА России»; ООО «Целитель». E-mail: Djariiat@mail.ru

Абueva Камилла Алишаевна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». E-mail: kamilaabueva13@mail.ru

Магомедова Патимат Магомедовна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». E-mail: vanessa.madson@mail.ru

Сейдалиева Кира Лукмановна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». E-mail: kira_seo2@mail.ru

Поступила в редакцию: 14.05.2025

Поступила после рецензирования: 19.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nabi U. Chamsutdinov – Honored Physician of the Republic of Dagestan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dagestan State Medical University; gastroenterologist, cardiologist, nephrologist, pulmonologist, rheumatologist, internist, Federal State Healthcare Institution “Makhachkala Hospital of the Southern District Medical Center of FMBA of Russia”; LLC “Tselitel”. E-mail: dgmafakteri2014@mail.ru

Djariyat N. Abdulmanapova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Dagestan State Medical University; gastroenterologist, cardiologist, pulmonologist, internist, Federal State Healthcare Institution “Makhachkala Hospital of the Southern District Medical Center of FMBA of Russia”; LLC “Tselitel”. E-mail: Djariiat@mail.ru

Kamila A. Abueva – 5th-year medical student, Dagestan State Medical University. E-mail: kamilaabueva13@mail.ru

Patimat M. Magomedova – 5th-year medical student, Dagestan State Medical University. E-mail: vanessa.madson@mail.ru

Kira L. Seydalieva – 6th-year medical student, Dagestan State Medical University. E-mail: kira_seo2@mail.ru

Received: 14.05.2025

Revised: 19.05.2025

Accepted: 29.05.2025



Потенциальная роль ингибиторов PDE4 в лечении пептической язвы

Халед А. Абдель-Сатер✉

Университет Мутах, Аль-Карак, Иордания

✉Kabdelsater@mutah.edu.jo

Аннотация

Актуальность. Пептическую язву, представляющую собой распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, чаще всего вызывают инфицирование *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и факторы образа жизни, в том числе употребление алкоголя и курение. Ирсогландин, неспецифический селективный ингибитор PDE4, продемонстрировал терапевтический потенциал в отношении язвы желудка – он способствовал заживлению слизистой оболочки, уменьшению воспаления и усилению антиоксидантной защиты. В настоящем обзоре рассмотрен терапевтический потенциал ирсогландина и ингибиторов PDE4B в лечении пептических язв.

Материалы и методы. Чтобы найти подходящее исследование для этой обзорной статьи, был проведен тщательный поиск литературы с использованием электронных баз данных, таких как Google Scholar и PubMed. В стратегии поиска использовались такие ключевые слова, как «peptic ulcer», «Phosphodiesterase-4 inhibitors», «irsogladine», «cAMP» и «mucosal healing». В поиск были включены только последние англоязычные публикации.

Заключение. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4, в особенности воздействующие на фосфодиэстеразу-4B, играют значимую роль в модуляции иммунного ответа, снижении окислительного стресса и содействии ангиогенезу. Указанные свойства делают их многообещающим средством для лечения пептических язв. Дальнейшие исследования должны быть ориентированы на оптимизацию селективности ингибиторов фосфодиэстеразы-4, оценку их безопасности при длительном использовании и проведение широкомасштабных клинических исследований с целью определения их эффективности для лечения пептической язвы.

Ключевые слова: пептическая язва, фосфодиэстераза, циклический аденозинмонофосфат, ирсогландина малеат, селективные ингибиторы PDE4B.

Для цитирования: Абдель-Сатер Х.А. Потенциальная роль ингибиторов PDE4 в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 28–30. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00626

Potential Roles of PDE4 Inhibitors in Peptic Ulcer Treatment

Khaled A. Abdel-Sater✉

Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Mutah University, Al-Karak, Jordan

✉Kabdelsater@mutah.edu.jo

Abstract

Introduction. Peptic ulcer disease, a common gastrointestinal disorder, is mostly caused by *Helicobacter pylori* infection, non-steroidal anti-inflammatory drug usage, and lifestyle factors including alcohol use and smoking. Irsogladine, a non-specific selective PDE4 inhibitor, has demonstrated therapeutic potential in gastric ulcers by promoting mucosal healing, reducing inflammation, and enhancing antioxidant defenses. This review explores the therapeutic potential of irsogladine and PDE4B inhibitors in treating peptic ulcers.

Methods. To find appropriate research for this review article, a thorough literature search was carried out utilizing electronic databases such as Google Scholar and PubMed. Keywords such as “peptic ulcer”, “Phosphodiesterase-4 inhibitors”, “irsogladine”, “cAMP” and “mucosal healing” were used in the search strategy. Only recent, English-language publications were included in the search.

Conclusion. Phosphodiesterase-4 inhibitors, particularly those targeting phosphodiesterase-4B inhibitors, play a significant role in modulating immune responses, reducing oxidative stress, and supporting angiogenesis. These properties make them a promising therapeutic approach for peptic ulcer disease. Future research should focus on optimizing the selectivity of phosphodiesterase-4 inhibitors, evaluating their long-term safety, and conducting large-scale clinical trials to establish their efficacy in peptic ulcer management.

Keywords: peptic ulcer, phosphodiesterase, cyclic adenosine monophosphate, irsogladine maleate, selective PDE4B inhibitors.

For citation: Abdel-Sater Kh.A. Potential Roles of PDE4 Inhibitors in Peptic Ulcer Treatment. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 28–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00626

Introduction

Peptic ulcer disease (PUD) affects millions of individuals worldwide, posing a significant healthcare burden owing to its high prevalence, associated complications, and substantial impact on healthcare systems and quality of life. It is caused by *Helicobacter pylori* infection, long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, excessive alcohol consumption, stress, and smoking [1]. The disease is characterized by gastric and duodenal ulcers, causing symptoms like burning stomach pain, bloating, and heartburn. Untreated ulcers can lead to gastrointestinal bleeding, hematemesis, or melena, while chronic ulcers can cause per-

foration or peritonitis, potentially causing life-threatening infections [2].

Vascular damage leads to tissue necrosis, ischemia, hypoxia, and free radical production. The resulting inflammatory response involves gastric mucosal damage, neutrophil infiltration, reactive oxygen species (ROS) release, prostaglandin formation, and cytokine imbalance favoring pro-inflammatory cytokines [3]. Peptic ulcer disease arises from an imbalance between protective factors – such as the mucus barrier, normal mucosal blood flow, bicarbonate secretion, prostaglandins, and endogenous antioxidants – and aggressive factors, including gastric acid, pepsin, ROS,

and stress [4]. Inflammation, immune dysregulation, [1], and oxidative stress [2] play pivotal roles in the pathogenesis of peptic ulcers by disrupting the balance between protective and aggressive factors in the gastric mucosa, leading to tissue damage and impaired healing [3]. Given the role of inflammation and oxidative stress in peptic ulcer pathogenesis, targeting, a key regulator of these processes, has emerged as a promising therapeutic strategy.

Given the central role of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of PUD, targeting phosphodiesterase-4 (PDE4) – a key regulator of these processes – has emerged as a promising therapeutic strategy.

PDE is an enzyme that breaks phosphodiester bonds and degrades cyclic nucleotide second messengers like cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) [5]. PDEs can be classified into 11 groups that can be divided into three groups: PDEs 4, 7, 8 are specific for cAMP, PDEs 5, 6, 9 are specific for cGMP, and the other PDEs can hydrolyze both cAMP and cGMP [6].

A PDE inhibitor is a drug that blocks one or more PDE subtypes, preventing the inactivation of intracellular cAMP and cGMP second messengers. There are two types of PDE inhibitors; non-selective such as methylated xanthines and derivatives and selective PDE [5].

PDE4 selective inhibitors prevent the breakdown of cAMP by the PDE4 enzyme, leading to increased intracellular cAMP levels. This activates the protein kinase A signaling pathway, which regulates smooth muscle relaxation, neural plasticity, and inflammatory responses. PDE4 is highly expressed in immune cells, making it a target for anti-inflammatory therapies [7]. These inhibitors reduce ROS production by suppressing nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and mitochondrial dysfunction. They also decrease the release of pro-inflammatory cytokines (such as tumor necrosis factor (TNF- α), interleukins (IL) -6 & -8) and mediators (such as prostaglandins, leukotrienes) by inhibiting nuclear factor kappa-B cells and mitogen-activated protein signaling pathways. These mechanisms have been demonstrated in inflammatory conditions such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis, and rheumatoid arthritis [5].

The PDE4 subfamily has four subtypes: PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D, each with unique tissue distribution and physiological roles. Non-specific selective PDE4 inhibitors that bind all four PDE4 subtypes simultaneously, such as roflumilast, cilomilast, crisaborole, apremilast, and irsogladine have many therapeutic benefits [6]. The Food and Drug Administration has approved roflumilast and cilomilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; however, roflumilast is more effective than cilomilast at inhibiting PDE4B in inflammatory cells. Additionally, it approved crisaborole and apremilast for the treatment of atopic dermatitis and psoriatic arthritis, respectively [8].

Irsogladine maleate (4,4'-Dihydroxy-2,2'-dimethoxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethane) is one of non-specific selective

PDE4 inhibitors. It is used in the treating and preventing of the various forms of gastric peptic ulcer. Additionally, it is more beneficial than famotidine for people who smoke and consume alcohol [9]. Despite its ability to inhibit PDE4, irsogladine generally causes only mild to moderate nausea and rarely induces emesis. This makes it better tolerated than other non-specific selective PDE4 inhibitors. Due to dose-limiting adverse effects like nausea and vomiting, other non-specific selective PDE4 inhibitors such roflumilast, cilomilast, crisaborole, and apremilast are not widely used [6].

Specific selective PDE4B inhibitors, such as PF-07038124, PF-04880594 D-159687, D-159404, and D-145, exhibit potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects [10].

In mammals, the PDE4B gene encodes five variants: PDE4B1, PDE4B2, PDE4B3, PDE4B4 and PDE4B5. The most widely expressed of these variants in immune cells, such as neutrophils, B cells, macrophages, and microglia, is PDE4B2, which also seems to be the main isoform involved in modifying inflammatory responses [5].

They represent a promising therapeutic approach, maximizing therapeutic effects while minimizing gastrointestinal tract (GIT) side effects. Its potential use in the management of peptic ulcers is a potentially useful concept. These inhibitors are currently in preclinical development and are expected to be used in clinical trials [11]. The clinical evidence regarding irsogladine and specific selective PDE4B inhibitors and their potential applications in PUD is the main topic of this review.

Mechanisms of Irsogladine Action in the treatment of peptic ulcer

The therapeutic potential of irsogladine in the prevention and management of peptic ulcers can be attributed to several mechanisms. It enhances GIT mucosal protection, exerts anti-inflammatory effects, and possesses antioxidant properties [12], while also increasing blood flow and angiogenesis, and modulating immune responses [13].

Irsogladine increases cAMP levels by inhibiting its breakdown, leading to the activation of protein kinase A. This cascade inhibits inflammatory mediators (e.g., nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2) and pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β) while stimulating anti-inflammatory cytokines (e.g., IL-10) and T cell suppression [14].

It also reduces neutrophil chemotaxis, adhesion, degranulation, and phagocytosis, alleviating gastric mucosal inflammation. Additionally, by modulating immune responses, it mitigates immune-mediated gastric damage and enhances the clearance of *Helicobacter pylori*, improving antibiotic therapy effectiveness [9].

Irsogladine directly protects the GIT mucosa by stimulating mucus and bicarbonate production, glycoprotein synthesis, epithelial cell proliferation, and tissue repair, while also strengthening tight junctions between epithelial cells [13]. By upregulating connexin-32 and -26 proteins, it supports mucosal integrity and repair [15].

It reduces aggressive factors like gastric acid and pepsin while enhancing mucosal defense mechanisms such as the mucus barrier, bicarbonate secretion, and prostaglandins. A healthy gut barrier limits pathogenic microbe translocation, reducing ulcer risk. It also enhances gastric microcirculation, ensuring optimal tissue perfusion [12, 13].

Irsogladine promotes ulcer healing through re-epithelialization, angiogenesis, and improved gap junction function. It stimulates angiopoietin-1 production and matrix metalloproteinase activity, supporting vessel stabilization and tissue repair [12, 9]. Its antioxidant effects involve reducing ROS and increasing antioxidant enzymes [13].

PDE4B Inhibitors: Future Expectations

Selective PDE4B inhibitors, such as PF-07038124, PF-04880594D-159687, D-159404, and D-145, represent a promising future avenue for managing peptic ulcers due to their targeted mechanisms of action [6]. They elevate cAMP levels by inhibiting PDE4B, enhancing mucosal defenses, reducing oxidative stress, and modulating immune responses [17].

PDE4B inhibitors suppress lipopolysaccharide-induced nuclear factor kappa B activation, ROS generation, and neutrophil infiltration. Elevated cAMP suppresses pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α , IL-6, IL-8) while en-

hancing anti-inflammatory mediators like IL-10, which stimulates angiogenesis [16].

These inhibitors also enhance epithelial repair mechanisms and suppress aggressive factors like gastric acid and pepsin. By improving mucosal defenses and reducing inflammation, PDE4B inhibitors show great potential as future therapeutic agents [17].

Conclusion

For irsogladine, the focus should be on optimizing its use in combination with existing therapies, such as proton pump inhibitors and antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication, while monitoring for rare adverse effects such as liver enzyme elevation or allergic reactions. The future of PDE4 inhibitors in the treatment of peptic ulcers should prioritize improving selectivity, minimizing systemic side effects, and evaluating long-term safety in diverse patient populations. Additionally, addressing economic and accessibility challenges will be crucial for ensuring these therapies reach a broad patient base. By addressing these challenges, irsogladine and PDE4 inhibitors can be better positioned to fulfill their potential as effective, well-tolerated, and accessible treatments for peptic ulcers.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Barr M, Buckley M, O'Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 3):43-7. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00399.x. PMID: 11050486.
- Lebowa W, Skorus U, Rapacz K et al. Indications for Emergency Abdominal Surgeries in Older Patients: 7-Year Experience of a Single Centre. *Indian J Surg* 2021;83(1):78-84. DOI: 10.1007/s12262-020-02203-0
- Tarnawski AS, Ahluwalia A. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells* 2021;10(8):1964. DOI: 10.3390/cells10081964
- Golovynska I, Beregova TV, Falalyeyeva TM et al. Peripheral N-methyl-D-aspartate receptor localization and role in gastric acid secretion regulation: immunofluorescence and pharmacological studies. *Sci Rep* 2018;8(1):7445. DOI: 10.1038/s41598-018-25753-6. PMID: 29749407; PMCID: PMC5945873.
- Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J et al. Recent developments of phosphodiesterase inhibitors: Clinical trials, emerging indications and novel molecules. *Front Pharmacol* 2022;13:1057083. DOI: 10.3389/fphar.2022.1057083
- Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2023;32(167):220206. Published 2023 Feb 21. DOI: 10.1183/16000617.0206-2022
- Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discovery Today* 2005;10(22):1503-19.
- Fan T, Wang W, Wang Y et al. PDE4 inhibitors: potential protective effects in inflammation and vascular diseases. *Front Pharmacol* 2024;15:1407871. Published 2024 Jun 10. DOI: 10.3389/fphar.2024.1407871
- Shim KN, Kim JI, Kim N et al. The efficacy and safety of irsogladine maleate in nonsteroidal anti-inflammatory drug or aspirin-induced peptic ulcer and gastritis. *Korean J Intern Med* 2019;34(5):1008-21. DOI: 10.3904/kjim.2017.370
- Blauvelt A, Langley RG, Gordon KB et al. Next Generation PDE4 Inhibitors that Selectively Target PDE4B/D Subtypes: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;13(12):3031-42. DOI: 10.1007/s13555-023-01054-3
- Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. Corrigendum: BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol* 2023;14:1219760. Published 2023 May 30. DOI: 10.3389/fphar.2023.1219760
- Akagi M, Amagase K, Murakami T, Takeuchi K. Irsogladine: overview of the mechanisms of mucosal protective and healing-promoting actions in the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2013;19(1):106-14. DOI: 10.2174/13816128130115
- Kwon SC, Kim JH. Gastroprotective effects of irsogladine maleate on ethanol/hydrochloric acid induced gastric ulcers in mice. *Korean J Intern Med* 2021;36(1):67-75. DOI: 10.3904/kjim.2018.290
- Zhang X, Tajima K, Kageyama K, Kyoi T. Irsogladine maleate suppresses indomethacin-induced elevation of proinflammatory cytokines and gastric injury in rats. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4784-90. DOI: 10.3748/wjg.14.4784
- Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:85. DOI: 10.1186/1471-230X-13-85
- Su Y, Ding J, Yang F et al. The regulatory role of PDE4B in the progression of inflammatory function study. *Front Pharmacol* 2022;13:982130. DOI: 10.3389/fphar.2022.982130
- Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J et al. Recent developments of phosphodiesterase inhibitors: Clinical trials, emerging indications and novel molecules. *Front Pharmacol* 2022;13:1057083. DOI: 10.3389/fphar.2022.1057083

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Халед А. Абдель-Сатер – д-р мед. наук, каф. стоматологии и медицинских наук, стоматологический факультет, Университет Мутах, Аль-Карак, Иордания. E-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo; ORCID: 0000-0001-9357-4983

Поступила в редакцию: 17.01.2025

Поступила после рецензирования: 05.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Khaled A. Abdel-Sater – MD, Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Mutah University, Al-Karak, Jordan. E-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo; ORCID: 0000-0001-9357-4983

Received: 17.01.2025

Revised: 05.02.2025

Accepted: 13.02.2025



Клинический случай

Первичный склерозирующий холангит у ребенка с язвенным колитом

А.В. Зеничева✉, А.В. Сerezкина

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

✉c.zeleniy@yandex.ru

Аннотация

Представлен клинический случай пациента с патологией язвенного колита, осложненного первичным склерозирующим холангитом. Рассмотрены возможная этиология развития, клинические симптомы, диагностические критерии в лабораторных и инструментальных исследованиях, а также тактика ведения больного с данной патологией.

Ключевые слова: язвенный колит, первичный склерозирующий холангит.

Для цитирования: Зеничева А.В., Сerezкина А.В. Первичный склерозирующий холангит у ребенка с язвенным колитом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 31–33. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00627

Clinical Case

Primary sclerosing cholangitis in a child with ulcerative colitis

Alexandra V. Zenicheva✉, Aleksandra V. Serezhkina

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉c.zeleniy@yandex.ru

Abstract

The paper provides a clinical case of a patient with ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis. Possible etiology, clinical symptoms, diagnostic criteria for laboratory and instrumental tests, as well as management tactics for patients with this disorder are considered.

Keywords: ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis.

For citation: Zenicheva A.V., Serezhkina A.V. Primary sclerosing cholangitis in a child with ulcerative colitis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 31–33 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00627

Введение

Язвенный колит относится к воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, распространяющимся в проксимальном направлении толстого кишечника. У детей развивается с раннего возраста [1]. Распространенность заболевания в 2019 г. в Российской Федерации составляла 0,005% детей, в Курской области и Курске – 0,007% детей. В 2020 г. в РФ – 0,012% детей, в Курской области и Курске – 0,008% детей. В 2021 г. в РФ – 0,013% детей, в Курской области и Курске – 0,009% детей. В 2022 г. в РФ – 0,014% детей, в Курской области и Курске – 0,01% детей. Можно сделать вывод, что с 2019 по 2022 г. по показателям в РФ, Курской области и Курске наблюдается тенденция к росту заболеваемости. В связи с этим повышается актуальность изучения особенностей и осложнений заболевания, а также своевременной и эффективной диагностики и назначения адекватного лечения.

Данное заболевание имеет многофакторный генез (генетическая предрасположенность, дефекты иммунной системы, нарушение соотношения анаэробных микроорганизмов, взаимодействие с факторами окружающей среды). Генетическая предрасположенность формируется за счет локусов, отвечающих за предрасположенность к развитию язвенного колита, обнаруженных на 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19-й хромосомах, а также за счет функционального полиморфизма генов

(фактор некроза опухоли α синтезируется моноцитами, Т-клетками, макрофагами, ген фактора некроза опухоли локализуется на коротком плече 6-й хромосомы, состоящей из 4 экзонов, продуцирует белок, состоящий из 157 аминокислот). К индукторам данного цитокина относятся липополисахариды, которые в большом количестве локализуются в просвете кишечника при язвенном колите. Дефект иммунной системы представлен нарушением обнаружения молекулярных бактериальных маркеров дендритными клетками, вследствие чего формируется гиперактивация сигнальных провоспалительных путей [2, 3].

Из факторов окружающей среды имеют значение питание, климатические условия и этническая принадлежность больных.

Наиболее частыми кишечными проявлениями являются кровь в стуле, лихорадка, тенезмы в сочетании с запором, диарей с кровью, спастические боли в животе. Внекишечные проявления встречаются реже, чем кишечные, но одним из самых частых является первичный склерозирующий холангит – хроническое воспаление внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, который развивается на фоне факторов риска, сходных с развитием язвенного колита, в особенности при повышении проницаемости эпителия кишечника, что облегчает проникновение эндотоксинов и токсинов микроорганизмов в систему портальной вены к печени

и ее дальнейшее поражение [4–19]. В результате данных звеньев патогенеза язвенного колита происходит повреждение холангиоцитов, развитие цирроза и повышение риска колоректального рака.

Цель исследования – оценка особенности течения сочетанного язвенного колита и первичного склерозирующего холангита у детей и выявление их значимых диагностических критериев.

Клинический случай

Больной С., 17 лет, обратился к детскому гастроэнтерологу с жалобами на повышение показателей трансаминаз до 320 ед/л и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) до 636 ед/л, периодические боли в эпигастральной области, до и после еды, отрыжку. Больным себя считает в течение двух месяцев, наблюдается у гастроэнтеролога в частном порядке с диагнозом: гепатобилиарная дисфункция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, недостаточность кардии. Получал лечение амбулаторно: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, нифурател. Но положительной динамики не наблюдалось. За 3 нед до повышенных показателей перенес острую респираторную вирусную инфекцию, получал антибиотикотерапию, противовирусные препараты, парацетамол, цитрамон. Направлен на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение Областной детской клинической больницы.

При исследовании биохимических показателей крови наблюдается повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), ГГТ (АЛТ – 212,53 ед/л, АСТ – 147,69 ед/л, ГГТ – 528,4 ед/л).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости отмечается гепатомегалия, признаки гастрита, дисхолия.

При объективном исследовании общее состояние средней степени тяжести по клиническим проявлениям, сознание ясное, аппетит не нарушен, язык обложен, желчные симптомы отрицательные.

При поверхностной и глубокой пальпации живот вздут, мягкий, болезненный в эпигастральной области. Синдромов раздражения брюшины не отмечалось. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформлен, через сутки, без патологических примесей, цвет коричневый. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, по его данным в биохимическом анализе крови обнаружены признаки цитолиза (АЛТ – 326,7 ед/л, АСТ – 282,8 ед/л, ГГТ – 636 ед/л), что обуславливает дистрофию и некроз гепатоцитов, выход в плазму ферментов. Остальные показатели крови в пределах референсных значений.

При копрологическом исследовании отмечается стеаторея (тип III), амилорея, креаторея (мазевидный, неоформленный, реакция на билирубин, стеркобилин «+», мышечные волокна с исчерченностью «++», без исчерченности «+», жирные кислоты «++», мыла «++», крахмал внутриклеточный «+», растительная клетчатка непереваренная «-», эпителий «+», лейкоциты «++», эритроциты «+», яйца гельминтов и простейшие «-», дрожжевые грибки «+»).

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено: утолщение стенок желчного пузыря и его деформация, края печени бугристые и скругленные, периферические отделы атрофичны, центральные отделы гипертрофированы. При проведении фиброгастроуденоскопии отмечается недостаточность кардии, хронический гастродуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс. Выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства и осмотр гастроэнтеролога с результатами АНЦА (антитела к цитоплазме нейтрофилов) и антинуклеарного фактора (АНФ). В контакте с инфекционными больными не находился. Было проведено лечение, включающее диетотерапию (рекомендован стол №5), ингибиторы протонной помпы (нексиум), эссенциальные фосфолипиды, гепатопротекторы (фосфоглив, урсофальк), слабительное средство (дюфалак).

Далее пациент обратился в клинику Сеченовского университета, где были получены положительные результаты АНЦА и АНФ, что подтверждает первичный склерозирующий холангит. Также было проведено эндоскопическое исследование с биопсией, где наблюдались умеренная отечность, множественные атрофические эрозии, сглаженность сосудистого рисунка прямой кишки, умеренная отечность, выраженная гиперемия, множественные мелкие эрозии, отсутствие сосудистого рисунка наложениями слизи в слизистой оболочке сигмовидной, нисходящей и поперечно-ободочной отделов кишечника, в результате чего морфологически был подтвержден тотальный язвенный колит.

Выставлен диагноз: тотальный язвенный колит (с внекишечными проявлениями – первичный склерозирующий холангит, среднетяжелая форма, умеренная активность), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный рефлюкс-эзофагит, хронический гастрит, дуоденит.

Рекомендовано лечение: диетотерапия (FOODMAP low диета), ингибиторы протонной помпы (Нексиум), капсулированные ферменты, противовоспалительные средства (месалазин), гепатопротекторы (Гептрал), урсодезоксихолевая кислота.

Заключение

В данном клиническом случае был представлен язвенный колит, осложненный первичным склерозирующим холангитом, который в процессе всего лечения маскировался многофакторностью проявлений основного заболевания, поэтому важным этапом в ведении подобных больных является эффективная диагностика, на основе данных которой должна назначаться адекватная и эффективная терапия. При правильной и своевременной диагностике с помощью лечения достигается снижение прогрессирования заболевания, купирование клинических симптомов и улучшение качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Перекопская В.С. Изменения микробиоценоза кишечника у больных первичным склерозирующим холангитом, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019;(3):32-5. Bikhavova G.R., Livzan M.A., Perekopskaya V.S. Changes in intestinal microbiocenosis in patients with primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2019;(3):32-5 (in Russian).
- Варламова Д.Д., Барышева О.Ю., Варламова Т.В. Язвенный колит в практике педиатра. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2021;(1-2):38. Varlamova D.D., Barysheva O.Yu., Varlamova T.V. Ulcerative colitis in pediatrician's practice. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2021;(1-2):38 (in Russian).
- Вишняк Д.А., Кобылянская Н.В., Кобылянская А.В. «Три товарища» в клинической практике: первичный склерозирующий холангит, язвенный колит, мембранозная нефропатия. *Терапия*. 2019;5(3):125-30. Vishnyak D.A., Kobylanskaya N.V., Kobylanskaya A.V. "Three companions" in clinical practice: primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis, membranous nephropathy. *Therapy*. 2019;5(3):125-30 (in Russian).
- Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Плахотников И.А. и др. Внекишечные проявления резистентного язвенного колита. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019;23(2):121-5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Plakhotnikov I.A. et al. Extra-intestinal manifestations of resistant ulcerative colitis. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2019;23(2):121-5 (in Russian).
- Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Ахмедова Э.Ф. Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений. *Медицинский совет*. 2021;(5):176-84. Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Tereshchenko S.G., Akhmedova E.F. Possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of inflammatory bowel diseases and their complications. *Medical advice*. 2021;(5):176-84 (in Russian).
- Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064-74. Maev I.V., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Inflammatory bowel diseases: transformation of ideas. *Therapeutic Archive*. 2023;95(12):1064-74 (in Russian).
- Гайфутдинова А.Р., Сафина Э.Р., Малов А.А. Первичный склерозирующий холангит у подростка с язвенным колитом (клинический случай). В кн.: Белые цветы: Сборник тезисов XI Международного молодежного научного медицинского форума, посвященного 150-летию Н.А. Семашко, Казань, 11–13 апреля 2024 года. Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. С. 1465–1466. Gayfutdinova A.R., Safina E.R., Maslov A.A. Primary sclerosing cholangitis in a teenager with ulcerative colitis (a clinical case). In: White Flowers: Collection of abstracts of the XI International Youth Scientific Medical Forum dedicated to the 150th anniversary of N.A. Semashko, Kazan, April 11–13, 2024. Kazan: Kazan State Medical University, 2024. Pp. 1465–1466 (in Russian).
- Исянгильдина Г.А., Дубровина В.В. Клинические особенности первичного склерозирующего холангита у пациентов с язвенным колитом. В кн.: Сборник 76 межвузовской (XI Всероссийской) итоговой студенческой конференции с международным участием, Челябинск, 12 мая 2022 года. Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2022. С. 43–44. Isyngildina G.A., Dubrovina V.V. Clinical features of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. In: Collection of the 76th Interuniversity (XI All-Russian) Final Student Conference with international participation, Chelyabinsk, May 12, 2022. Chelyabinsk: Publishing House of the South Ural State Medical University, 2022. Pp. 43–44 (in Russian).
- Селянина А.А., Долгушина А.И., Василенко А.Г. и др. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности пациентов с первичным склерозирующим холангитом: литературный обзор и данные ретроспективного анализа. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2022;53(1):7-11. Selyanina A.A., Dolgushina A.I., Vasilenko A.G. et al. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with primary sclerosing cholangitis: a literature review and data from a retrospective analysis. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2022;53(1):7-11 (in Russian).
- Туркин П.Ю., Слесарева А.А., Таланова В.А. и др. Клинический случай развития хирургических осложнений у пациента с язвенным колитом. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):188-93. Turkin P.Yu., Slesareva A.A., Talanova V.A. et al. A clinical case of surgical complications in a patient with ulcerative colitis. *Outpatient surgery*. 2023;20(2):188-9 (in Russian).
- Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Губонина И.В. Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2023;51(1):1-13. Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Gubonina I.V. Bile acid metabolism disorders in inflammatory bowel diseases. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):1-13 (in Russian).
- Дыбов О.Г., Воробей А.В., Хаджи Исмаил И.А., Старостин А.М. Лечение пациентов с осложненным язвенным колитом на современном этапе. *Здравоохранение (Минск)*. 2020;(12):52-60. Dybov O.G., Vorobey A.V., Hadji Ismail I.A., Starostin A.M. Treatment of patients with complicated ulcerative colitis at the present stage. *Healthcare (Minsk)*. 2020;(12):52-60 (in Russian).
- Карманова С.Е., Маслов В.П., Бойченко Я.В., Наумович Н.С. Первичный склерозирующий холангит, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом. *Российский педиатрический журнал*. 2023;26(S2):45. Karmanova S.E., Maslov V.P., Boychenko Ya.V., Naumovich N.S. Primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(S2):45 (in Russian).
- Суровцева Д.А., Ушакова Р.А., Тимошинова О.А. и др. Первичный склерозирующий холангит у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. В кн.: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8–9 апреля 2021 года. Том 2. Екатеринбург: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 2021. Surovtseva D.A., Ushakova R.A., Timoshinova O.A. et al. Primary sclerosing cholangitis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. Current issues of modern medical science and healthcare. In: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students dedicated to the Year of Science and Technology, Yekaterinburg, April 8–9, 2021. Volume 2. Yekaterinburg: Ural State Medical University, 2021 (in Russian).
- Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Салиев К.Г. и др. Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики. *Медицинский совет*. 2019;(14):73-9. Vinnitskaya E.V., Khaimenova T.Yu., Saliev K.G. et al. Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties. *Medical advice*. 2019;(14):73-9 (in Russian).
- Гордейко Т.А., Перова Т.Ю., Корочанская Н.В., Серикова С.Н. Сочетанное течение язвенного колита и первичного склерозирующего холангита. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2023;4(84):87-97. Gordeyko T.A., Perova T.Yu., Korochanskaya N.V., Serikova S.N. The combined course of ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Scientific bulletin of Kuban healthcare*. 2023;4(84):87-97 (in Russian).
- Усольцева О.В., Сурков А.Н. Особенности течения первичного склерозирующего холангита у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*. 2021;24(4):282-3. Usoltseva O.V., Surkov A.N. Features of the course of primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel diseases. *Russian Pediatric Journal*. 2021;24(4):282-3 (in Russian).
- Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(6):415. Usoltseva O.V., Movsesyan G.B. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel diseases. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(6):415 (in Russian).
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Заставная А.А. Язвенный колит – от предрасполагающих факторов до диагноза. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4-5):5-10. Bikhavova G.R., Livzan M.A., Turchaninov D.V., Zastavnaya A.A. Ulcerative colitis – from predisposing factors to diagnosis. *Evidence-based gastroenterology*. 2019;8(4-5):5-10 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеничева Александра Владимировна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО КГМУ. Email: c.zeleniy@yandex.ru

Серезжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Поступила в редакцию: 05.12.2024

Поступила после рецензирования: 25.12.2024

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Zenicheva – Student, Kursk State Medical University. Email: c.zeleniy@yandex.ru

Aleksandra V. Serezhkina – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Received: 05.12.2024

Revised: 25.12.2024

Accepted: 30.01.2025

Обзор

Коморбидность заболеваний пародонта и рака желудочно-кишечного тракта

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова

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

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма. На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний. Нами проведен поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах связи заболеваний пародонта и рака ЖКТ, а также возможных механизмах выявленной взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний ЖКТ. Большая часть найденных источников относится к последнему десятилетию, что свидетельствует об актуальности анализа связи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний. Эпидемиологические исследования предполагают наличие положительной связи с общим риском рака и конкретными видами рака ЖКТ. Возможные механизмы связи заболеваний пародонта и рака предполагают транслокацию пародонтальных бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот–кишечник»/«рот–ЖКТ» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений. Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и рака открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: коморбидность, патология пародонта, пародонтит, рак полости рта, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Рожкова М.Ю. Коморбидность заболеваний пародонта и рака желудочно-кишечного тракта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 34–39. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00628

Review

Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal cancer

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" was formed, considering the relationship between periodontal pathology and systemic diseases of the body. Currently, more than 50 systemic inflammatory diseases and concomitant diseases are associated with periodontal pathology. We searched the Pubmed and Scopus information databases for sources published before November 1, 2024, which considered the relationship between periodontal pathology and gastrointestinal cancer. In the current review, we focused on the epidemiological aspects of the relationship between periodontal diseases and gastrointestinal cancer, as well as possible mechanisms for the identified relationship between periodontal diseases and gastrointestinal cancer. Most of the sources found relate to the last decade, which indicates the relevance of analyzing the relationship between periodontal diseases and cancer. Epidemiological studies suggest a positive relationship with the overall risk of cancer and specific types of gastrointestinal cancer. Possible mechanisms of the relationship between periodontal diseases and cancer suggest the translocation of periodontal bacteria, primarily potential carcinogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*, by the hematogenous route or along the "mouth–intestinal"/"mouth–gastrointestinal" axis with subsequent development of chronic inflammation and immune disorders. Further study of the relationship between periodontal diseases and cancer opens up new prospects in the prevention, diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer.

Keywords: comorbidity, periodontal pathology, periodontitis, oral cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu., Rozhkova M.Yu. Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 34–39 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00628

Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека и первой причиной потери зубов у взрослых [1, 2]. Пародонтит является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [3].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма [4]. На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний [5].

Международное агентство по изучению рака (Global Cancer Observatory database) прогнозирует в 2050 г. 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн в 2022 г. [6].

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах связи заболеваний пародонта и рака ЖКТ, а также возможных механизмах выявленной взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний ЖКТ.

Эпидемиологические исследования. Итальянские ученые [7] считают, что дисбиоз микробиома полости рта и иммуновоспалительные пути, связанные с пародонтитом, могут влиять на патофизиологию ЖКТ через ось «десна/рот–ЖКТ» или «десна/рот–кишечник». В дополнение к гематогенному распространению пародонтальных патогенов и воспалительных цитокинов, оральные патобионты могут транслоцироваться в ЖКТ через слюну, возможно, влияя на неопластические процессы в желудочно-кишечной, печеночной и поджелудочной системах. Возможные механизмы, посредством которых оральные патогены способствуют развитию рака пищеварительного тракта, могут включать дисбиоз микробиома кишечника, хроническое воспаление и иммунную модуляцию/уклонение в основном через взаимодействие с Т-хелперами и моноцитарными клетками. Основные патогены пародонта, включая *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* взаимодействуют с молекулярными признаками рака ЖКТ, вызывая геномные мутации и способствуя созданию перmissive иммунной микросреды путем нарушения противоопухолевых контрольных точек.

В индийском обзоре и метаанализе (статьи из баз данных Cochrane Library, PubMed и Web of Science за период 2010–2023 гг.) [8] *P. gingivalis* был связан с раком ЖКТ (отношение шансов [OR] 2,16; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,34–3,47). В китайском метаанализе [9] (10 исследований с 26 оценками связи между заболеваниями пародонта и раком ЖКТ) отмечено повышение риска рака ЖКТ при пародонтите (отношение рисков [HR] 1,23, 95% ДИ 1,10–1,37). Анализ подгрупп показал, что пародонтит был связан с повышенным риском рака ЖКТ в проспективных когортных исследованиях и высококачественных исследованиях. Метаанализ девяти отчетов показал, что пародонтит был связан с повышенной смертностью от рака ЖКТ (HR 1,59, 95% ДИ 1,16–2,16).

В индийском систематическом обзоре и метаанализе [10] 2024 г. (10 продольных исследований) продемонстрировано влияние плохого здоровья полости рта на риск рака ЖКТ (HR 1,30, 95% ДИ 1,14–1,46, $p < 0,001$, $I^2 = 68,78$). Анализ подгрупп показал, что плохое здоровье полости рта увеличивает риск рака пищевода (HR 1,61, 95% ДИ 1,37–1,85), рака желудка (HR 1,33, 95% ДИ

1,08–1,58), рака поджелудочной железы (HR 1,90, 95% ДИ 1,29–2,50) и колоректальной и гепатоцеллюлярной карциномы (HR 1,16, 95% ДИ 1,08–1,23).

В китайском систематическом обзоре (поиск источников в PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar по апрель 2024 г.) и метаанализе (19 исследований, включающих 16,6 млн участников) [11] у лиц с заболеваниями пародонта был повышен риск общего рака ЖКТ по сравнению с лицами без заболеваний пародонта (HR 1,31, 95% ДИ 1,16–1,49). Заболевания пародонта повышают риск рака пищевода на 39% (HR 1,39, 95% ДИ 1,15–1,68), рака желудка на 13% (HR 1,13, 95% ДИ 1,01–1,26), колоректального рака (КРР) на 21% (HR 1,21, 95% ДИ 1,05–1,39), рака поджелудочной железы на 35% (HR 1,35, 95% ДИ 1,00–1,82) и рака печени на 9% (HR 1,09, 95% ДИ 1,04–1,13). Риск рака ЖКТ значительно увеличивался при гингивите (HR 1,03, 95% ДИ 1,01–1,04), пародонтите (HR 1,45, 95% ДИ 1,14–1,85) и пародонтите/гингивите (HR 1,27, 95% ДИ 1,07–1,51). Кроме того, тяжелые заболевания пародонта показали значительно повышенный риск рака ЖКТ (HR 1,79, 95% ДИ 1,07–2,99) [11].

В американском метаанализе (50 исследований из 46 публикаций) авторы отметили, что существующие данные подтверждают наличие положительной связи между патологией пародонта и риском рака полости рта и поджелудочной железы [12]. В итальянском систематическом обзоре (490 публикаций) и последующем метаанализе [13] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для всех изученных видов рака (HR 1,14, 95% ДИ 1,04–1,24), рака пищеварительного тракта (HR 1,34, 95% ДИ 1,05–1,72), рака поджелудочной железы (HR 1,74, 95% ДИ 1,21–2,52), рака пищевода/орофарингеальной области (HR 2,25, 95% ДИ 1,30–3,90).

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании (713 201 участников, 53 075 имели пародонтит, остальные составили контрольную группу, период наблюдения более 12 лет) совокупная заболеваемость раком в группе пародонтита была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе [14]. Группа пародонтита имела повышенный риск общего рака по сравнению с контрольной группой после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания, индекс массы тела и анамнез курения (скорректированное отношение рисков [aHR] 1,129, 95% ДИ 1,089–1,171; $p < 0,0001$). При изучении отдельных видов рака также наблюдались значимые ассоциации между пародонтитом и раком желудка (aHR 1,136, 95% ДИ 1,042–1,239; $p = 0,0037$), КРР (aHR 1,129, 95% ДИ 1,029–1,239; $p = 0,0105$).

В недавнем британско-американском обзоре [15] отмечается, что эпидемиологические данные, подтверждающие связь между заболеваниями пародонта и рядом видов рака, в том числе раком ЖКТ (включая рак полости рта, рак желудка и пищевода, КРР, рак поджелудочной железы, рак печени), в основном получены из когортных исследований и исследований случай–контроль. В бразильском систематическом обзоре [16],

включавшем 164 исследования (с 2020 по 2023 г.) подчеркивается, что рак полости рта, желудочно-кишечный рак, КРР, рак поджелудочной железы имеют последовательные ассоциации с заболеваниями пародонта.

Рак полости рта. В крупном тайваньском общенациональном когортном исследовании (1 млн случайно выбранных лиц, старше 20 лет, у которых в период 1997–2010 гг. был впервые диагностирован гингивит) [17] частота возникновения рака была в 1,14 раза выше в когорте лиц с патологией пародонта, чем в когорте сравнения (95% ДИ 1,11–1,17). Скорректированное отношение рисков (aHR) составило 1,05 (95% ДИ 1,00–1,11). Многофакторный анализ показал, что у пациентов с заболеваниями пародонта наблюдался повышенный риск развития рака полости рта (aHR 1,79, 95% ДИ 1,42–2,25).

В метаанализах прошедшего десятилетия отмечена значительная связь заболеваний пародонта с раком полости рта OR 3,53 (95% ДИ 1,52–8,23; $p=0,003$) [18] и OR 3,21 (95% ДИ 2,25–4,16, $p<0,05$) [19]. В последующем китайском метаанализе (из 970 статей, опубликованных до августа 2022 г., включено 13 исследований) [20] патология пародонта положительно ассоциировалась с распространенностью плоскоклеточного рака полости рта (OR 3,28, 95% ДИ 1,87–5,74), особенно при тяжелой форме пародонтита (OR 4,23, 95% ДИ 2,92–6,13).

В другом недавнем китайском метаанализе (поиск в базах данных EMBASE, PubMed, Web of Science и Cochrane Library статей, опубликованных до сентября 2023 г., включено 16 исследований с 6032 пациентами с раком полости рта и 7432 здоровых человека) [21] также отмечена значимая корреляция между патологией пародонта и риском рака полости рта (OR 2,94, 95% ДИ 2,13–4,07).

В обзоре текущего года иранские ученые [22] отмечают, что наличие хронического воспаления и дисрегуляции иммунной системы у людей с пародонтитом в значительной степени способствует возникновению и прогрессированию различных видов рака, особенно рака полости рта. Эти процессы способствуют генетическим мутациям, нарушают механизмы восстановления ДНК и создают благоприятную для опухолей среду. Более того, бактерии, связанные с пародонтитом, производят вредные побочные продукты и токсины, которые напрямую повреждают ДНК в клетках полости рта, усугубляя развитие рака. Кроме того, хроническое воспаление не только стимулирует пролиферацию клеток, но и подавляет апоптоз, вызывает повреждение ДНК и запускает высвобождение провоспалительных цитокинов. В совокупности вышеперечисленные факторы играют решающую роль в прогрессировании рака у людей, страдающих пародонтитом.

В итальянском обзоре [23] отмечается, что *F. nucleatum* и *P. gingivalis*, две бактерии, вызывающие пародонтит, обнаруживаются в тканях плоскоклеточного рака полости рта, а также в предраковых поражениях полости рта, где они проявляют протуморогенную ак-

тивность. Инфицирование *P. gingivalis* и/или *F. nucleatum* запускает выработку воспалительных цитокинов и факторов роста в клетках пульпы зуба или пародонтальных клетках, влияя на выживание, пролиферацию, инвазию и дифференциацию клеток плоскоклеточного рака полости рта. Кроме того, эти две бактерии и вызываемые ими цитокины останавливают дифференциацию и стимулируют пролиферацию и инвазию стволовых клеток, населяющих пульпу зуба или пародонт.

В китайском обзоре [24] отмечается, что вероятная связь между инфекцией *F. nucleatum* и возникновением рака полости рта может быть опосредована через эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и соответствующее воспаление и иммунный ответ, обусловленных *F. nucleatum*. Клетки, подвергающиеся ЭМП, демонстрируют повышенную подвижность, агрессивность и стволовость, которые обеспечивают проопухолевую среду и способствуют злокачественному метастазированию рака полости рта [25].

В обзоре итальянских ученых [26] обсуждается роль хронической патологии пародонта в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака полости рта (а также КРР и рака поджелудочной железы). Авторы отмечают, что *F. nucleatum* связан с эпителиальными злокачественными новообразованиями, такими как плоскоклеточный рак полости рта и КРР. Известно, что *F. nucleatum* продуцирует адгезионный белок FadA, который связывается с VE-кадгерином на эндотелиальных клетках и с E-кадгеринами на эпителиальных клетках. Последнее связывание активирует онкогенные пути, такие как Wnt/ β катенин, при оральном и колоректальном канцерогенезе. *F. nucleatum* также влияет на иммунный ответ, поскольку его белок Far2 взаимодействует с иммунным TIGIT-рецептором, присутствующим на некоторых Т-клетках и естественных клетках-киллерах, ингибируя активность иммунных клеток. Более того, *F. nucleatum* выделяет везикулы внешней мембраны, которые вызывают выработку провоспалительных цитокинов и инициируют воспаление.

В обзоре 2024 г. североамериканских ученых [27] также отмечается, что *F. nucleatum* способствует развитию опухоли посредством хронического воспаления, уклонения от иммунного ответа, активации пролиферации клеток и прямого взаимодействия клеток, как при плоскоклеточной карциноме полости рта.

Рак пищевода. В метаанализе китайских стоматологов [28] показано, что лица с пародонтитом могут иметь повышенный риск рака пищевода (HR 1,79, 95% ДИ 1,15–2,79) со статистической значимостью по сравнению с теми, у кого нет пародонтита. На увеличение риска рака пищевода при наличии заболеваний пародонта также указывают эпидемиологические исследования, упомянутые нами ранее [10, 11, 13, 15].

Рак желудка. Китайские ученые [29] проанализировали данные из 12 исследований (1 431 677 пациентов) и отметили, что пациенты с плохим здоровьем полости рта (OR 1,15, 95% ДИ 1,02–1,29; $I^2=59,47\%$, $p<0,01$), особенно с пародонтитом (OR 1,13, 95% ДИ 1,04–1,23;

$I^2=0,00\%$, $p<0,01$), имели более высокий риск рака желудка.

В бразильском систематическом метаанализе (639 исследований) 2024 г. [30] рассмотрена связь развития аденокарциномы желудка (АКЖ) с заболеваниями пародонта. У пациентов с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был повышен на 17% (относительный риск [RR] 1,17, 95% ДИ 1,03–1,32), что сохранялось независимо от метода диагностики патологии пародонта, т.е. клинического обследования (RR 1,19, 95% ДИ 1,14–1,24) и самоотчета пациентов (RR 1,34, 95% ДИ 1,06–1,69). Более того, у пациентов азиатского происхождения (RR 1,17, 95% ДИ 1,00–1,36) с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был выше, чем у пациентов американского и европейского происхождения (RR 1,18, 95% ДИ 0,84–1,66).

В чилийско-американском обзоре [31] *P. gingivalis* рассматривается в качестве связующего звена между здоровьем полости рта и иммунной защитой при раке желудка. Пародонтит также характеризуется хроническим воспалением и повышением регуляции членов оси программируемой смерти 1/PD1 лиганда 1 (PD1/PDL1), что приводит к иммуносупрессивному состоянию. Учитывая, что хроническое воспаление и иммуносупрессия являются состояниями, которые способствуют прогрессированию рака и канцерогенезу, авторы предполагают, что оральный *P. gingivalis* и/или его факторы вирулентности связывают здоровье полости рта и прогрессирование канцерогенеза рака желудка. Факторы вирулентности *P. gingivalis* (гингипаинов, липополисахаридов и фимбрии) могут влиять на воспаление и реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек при раке желудка, которые являются частью современного стандарта лечения пациентов на поздней стадии.

Китайское исследование с двухвыборочной менделевской рандомизацией [32] продемонстрировало значимую положительную связь между пародонтитом и раком желудка (OR 1,7735, 95% ДИ 1,1576–2,7170, $p=0,0085$).

На увеличение риска рака желудка при наличии заболеваний пародонта также указывают эпидемиологические исследования, рассмотренные нами ранее [10, 11, 14, 15].

Инфекция *Helicobacter pylori* считается основным причинным фактором желудочного канцерогенеза [33, 34]. Полость рта является внежелудочным резервуаром *H. pylori* из-за присутствия ДНК *H. pylori* и определенных антигенов в отдельных нишах полости рта. Эта бактерия в полости рта может способствовать прогрессированию пародонтита и связана с различными заболеваниями полости рта, неудачной эрадикацией желудка и повторным заражением [35]. Распространенность *H. pylori* в полости рта варьирует от 5,4 до 83,3% [36, 37]. Бразильские ученые рассматривают полость рта основным резервуаром для *H. pylori*, и отмечают наличие корреляции между инфекцией *H. pylori* в полости рта и заболеваниями пародонта, воспалением тканей поло-

сти рта, передачей *H. pylori* и реинфицированием желудка [38]. Обсуждаются вопросы связи *H. pylori* с другими раками ЖКТ – раком пищевода [39], раком поджелудочной железы [40], КРП [41].

Немецкие ученые [33] отмечают, что и другие виды бактерий также могут играть важную роль в патофизиологии рака желудка. Наличие бактерий рода *Fusobacterium* и *Prevotella* в значительной степени связано с худшей общей выживаемостью у пациентов с раком желудка. В частности, *Fusobacterium* был связан со значительным увеличением отношения рисков развития рака желудка как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Наиболее выраженное негативное влияние на прогноз было связано с обилием *F. nucleatum* в опухолевых образцах, что предполагает его трансляционную значимость в лечении пациентов с раком желудка.

Гепатобилиарный рак. Связь патологии пародонта с патологией печени наиболее изучена в рамках неалкогольной жировой болезни печени. Концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси «рот–кишечник–печень» в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением [42].

В проспективном когортном исследовании [43] были проанализированы данные большой когорты UK Biobank, включающей 475 766 участников, исследователями был отмечен повышенный риск гепатобилиарного рака (HR 1,32, 95% ДИ 0,95–1,80), в частности гепатоцеллюлярной карциномы (HR 1,75, 95% ДИ 1,04–2,92). На повышение риска гепатобилиарного рака при заболеваниях пародонта указывает ряд обзоров, упомянутых выше [10, 11, 15].

В обзор ученых из Саудовской Аравии и Йемена [44] было включено 6 исследований (5 проспективных когорт и 1 «случай–контроль», проведенных в США, Европе и Азии), включающих 619 834 субъекта (включая 916 случаев рака печени). Авторы отметили, что результаты трех крупномасштабных когортных исследований свидетельствуют о положительной связи между пародонтитом или потерей зубов и риском рака печени.

Рак поджелудочной железы. В крупном исследовании [45] (139 805 лиц с патологией пародонта и 75 085 лиц без патологии пародонта были идентифицированы из Национальной базы данных исследований медицинского страхования Тайваня) заболевания пародонта были положительно связаны (HR 1,55, 95% ДИ 1,02–2,33) с риском рака поджелудочной железы. Эта положительная связь наблюдалась преимущественно среди лиц в возрасте 65 лет и старше (HR 2,17, 95% ДИ 1,03–4,57).

В итало-американском систематическом обзоре (327 источников) и последующем метаанализе [46] суммарный относительный риск развития рака поджелудочной железы был повышен для заболеваний пародонта (RR 1,74, 95% ДИ 1,41–2,15) и для адентии (RR 1,54, 95% ДИ 1,16–2,05). В китайском метаанализе [47], вклю-

чавшем 17 наблюдательных исследований с участием 1 352 256 участников, заболевания полости рта значительно коррелировали с раком поджелудочной железы (HR 1,32, 95% ДИ 1,13–1,54). В анализе подгрупп у субъектов с заболеваниями пародонта (HR 1,38, 95% ДИ 1,12–1,71) был более высокий риск развития рака поджелудочной железы, чем у тех, у кого была потеря зубов (HR 1,19, 95% ДИ 0,97–1,46). На повышение риска рака поджелудочной железы у пациентов с заболеваниями пародонта отмечено в ряде обзоров [10–13, 15, 26]. В американском обзоре [48] эпидемиологических исследований связи риска рака поджелудочной железы с патологией пародонта отмечается, что относительный риск варьирует в диапазоне 1,5–2,0 и соответствует сводному RR 1,74 последующего метаанализа. Кроме того, пародонтит связан со смертностью от рака поджелудочной железы (HR 2,20, 95% ДИ 1,44–3,37) [9].

При рассмотрении связи риска рака поджелудочной железы с микробиомом полости рта [48] авторы отмечают, что анализ антител к патогенным и/или комменсальным бактериям полости рта в крови до постановки диагноза предоставляет доказательства того, что ряд бактерий полости рта и разнообразие микробов полости рта могут быть связаны с раком поджелудочной железы. В испанском систематическом обзоре (с использованием трех баз данных PubMed, Embase и Scopus) отмечено, что увеличение слабовыраженного системного воспаления, изменения pH и цитотоксичность определенных пародонтопатогенных бактерий можно рассматривать как механизмы, связывающие пародонтит с риском рака поджелудочной железы [49].

Рак кишечника (колоректальный рак). Наиболее изучена двунаправленная взаимосвязь между патологией пародонта и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – язвенным колитом и болезнью Крона. Вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшем изменении микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и ВЗК [50]. Возможным серьезным осложнением ВЗК является KPP [51].

В тайваньском общенациональном популяционном когортном (106 487 человек с впервые диагностированным заболеванием пародонта и 106 487 пациентов соответствующего возраста и пола без заболевания пародонта) исследовании [52] после корректировки по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям пациенты с патологией пародонта были связаны со значительно более высоким риском KPP по сравнению с пациентами без пародонтита (aHR 1,64, 95% ДИ 1,50–1,80).

В китайском систематическом обзоре (поиск в базах PubMed, EMBASE, Cochrane Library и Web of Science статей, опубликованных с 1 января 1966 г. по 16 июля 2020 г.) и метаанализе [53] было отмечено, что заболевания пародонта значительно увеличивают риск KPP на 44% (RR 1,44, 95% ДИ 1,18–1,76; $I^2=55,2\%$).

В китайско-американском систематическом обзоре (838 статей) и метаанализе (13 статей с 14 исследованиями, включающими 634 744 участников) пациенты с заболеваниями пародонта на 21% (RR 1,21, 95% ДИ 1,06–1,38) были более склонны к развитию KPP, чем люди со здоровой полостью рта [54]. На повышение риска KPP при наличии заболеваний пародонта указывает также ряд других исследований и обзоров [10,11, 14–16, 26].

Ранний скрининг на KPP необходим людям с плохим здоровьем полости рта, а улучшение здоровья полости рта может быть полезным для снижения риска KPP [54]. В качестве микробного биомаркера KPP [55, 56] и ключевого патогенного фактора KPP [55, 57–63] в настоящее время рассматривается *F. nucleatum*.

В испанском систематическом обзоре (57 статей) и метаанализе [61] показано более частое присутствие *F. nucleatum* в образцах ткани опухоли KPP по сравнению с контрольными образцами здоровой ткани (OR 4,558, 95% ДИ 3,312–6,272), и по сравнению с контрольными образцами колоректальных аденом, с отношением шансов (OR 3,244, 95% ДИ 2,359–4,462).

В японском исследовании [55] частота обнаружения *F. nucleatum* составила 63,9% в нормальных слизистых тканях и 75,0% в образцах тканей KPP. Распространенность *F. nucleatum* в тканях KPP коррелировала с размером опухоли и мутацией KRAS и была достоверно связана с более коротким общим временем выживания. В китайском исследовании [57] *F. nucleatum* был чрезмерно представлен в 87,1% образцах тканей KPP.

Возможные механизмы участия *F. nucleatum* в канцерогенезе KPP описаны ранее в обзорах японских [58] и иранских [59] ученых. Японские ученые [58] установили, что позитивность *F. nucleatum* при KPP связана с высоким статусом микросателлитной нестабильности (MSI). *F. nucleatum* расширяет миелоидные иммунные клетки, которые ингибируют пролиферацию Т-клеток и вызывают апоптоз Т-клеток при KPP. Это указывает на то, что *F. nucleatum* обладает иммуносупрессивной активностью, ингибируя реакции Т-клеток человека. Определенные микроРНК индуцируются во время воспалительного ответа макрофагов и обладают способностью регулировать реакции клеток-хозяев на патогены. МикроРНК-21 повышает уровни интерлейкина-10 и простагландина E2, которые подавляют противоопухолевый адаптивный иммунитет, опосредованный Т-клетками, посредством ингибирования антигенпрезентирующих возможностей дендритных клеток и пролиферации Т-клеток в клетках KPP. Иранские ученые [59] отмечают, что наиболее важными механизмами *F. nucleatum*, участвующими в канцерогенезе KPP, являются иммуномодуляция (например, увеличение миелоидных супрессорных клеток и ингибирующих рецепторов естественных клеток-киллеров), факторы вирулентности (например, FadA и Fap2), микроРНК (например, miR-21) и метаболизм бактерий.

Таким образом, в генезе связи между патологией пародонта и заболеваемостью злокачественными ново-

образованиями ЖКТ могут быть задействованы различные пути, включая индукцию хронического системного воспалительного состояния и распространение оральных патобионтов с канцерогенным потенциалом [64], реализуемым посредством нескольких различных механизмов. Они могут ингибировать апоптоз, активировать пролиферацию клеток, способствовать клеточной инвазии, вызывать хроническое воспаление и напрямую вырабатывать канцерогены [65, 66].

Пародонтит также может способствовать слабовыраженному хроническому 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 [64].

Транзиторное гематогенное распространение (транслокация) или микроаспирация/проглатывание пародонтальных бактерий и их факторов вирулентности (например, липополисахаридов, фимбрий) может привести к колонизации чужеродными бактериями множественных микросред организма и прежде всего ЖКТ. Определенные штаммы оральных патобионтов, в первую очередь *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, могут транслицироваться гематогенным и энтеральным путями, будучи вовлеченными в пищеводное, желудочное, панкреатическое и колоректальное опухолеобразование посредством модуляции желудочно-кишечной противоопухолевой иммунной системы (т.е. инфильтрирую-

щих опухоль Т-клеток) и повышенной экспрессии провоспалительных/онкогенных генов [64].

Заключение

Большая часть найденных источников относится к последнему десятилетию, что свидетельствует об актуальности изучения связи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний. Проведенные эпидемиологические исследования позволяют предполагать наличие положительной связи заболеваний пародонта с общим риском рака и конкретными видами рака ЖКТ. Возможные механизмы связи рака и заболеваний пародонта базируются на транслокации пародонтальных бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот–кишечник»/«рот–ЖКТ» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений.

Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении рака ЖКТ.

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

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

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 Тел.: (381) 295-72-77. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-4721-6605

Рожкова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Поступила в редакцию: 19.11.2024

Поступила после рецензирования: 19.12.2024

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

Maria Yu. Rozhkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Received: 19.11.2024

Revised: 19.12.2024

Accepted: 30.01.2025



Метастатическое поражение желудка и ободочной кишки при раке молочной железы

Ю.Ю. Широбокова¹, М.А. Аболмасова²✉, М.Ю. Ильин¹, В.В. Подольский¹, Е.А. Каменева¹

¹ ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

✉abolmasovam@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Основными областями метастазирования РМЖ являются кости, легкие, плевра, печень и головной мозг. Метастазирование РМЖ в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) встречается относительно редко. В обзорах литературы сообщается о частоте метастазирования в ЖКТ до 1%. Макроскопически оно может имитировать первичный рак ЖКТ или воспалительное заболевание. Представленные случаи наглядно иллюстрируют метастатическое поражение ЖКТ при РМЖ.

Цель. Презентация редких случаев метастазирования РМЖ в желудок и ободочную кишку с исследованием особенностей эндоскопической картины поражения.

Материалы и методы. Был проведен анализ историй болезни пациенток К. 66 лет, Я. 66 лет и В. 70 лет, находившихся на обследовании и стационарном лечении в онкологическом отделении опухолей молочной железы ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», а также материалы платформы Pubmed.

Результаты. В статье представлены три клинических случая метастатического поражения желудка и ободочной кишки у пациенток с РМЖ в анамнезе с описанием характерной эндоскопической картины и гистологическим исследованием.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, желудок, ободочная кишка, эндоскопия.

Для цитирования: Широбокова Ю.Ю., Аболмасова М.А., Ильин М.Ю., Подольский В.В., Каменева Е.А. Метастатическое поражение желудка и ободочной кишки при раке молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 40–46.

DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4535

Metastatic lesions of the stomach and colon in breast cancer

Yulia Yu. Shirobokova¹, Maria A. Abolmasova²✉, Mikhail Yu. Ilyin¹, Vladimir V. Podolsky¹, Elena A. Kameneva¹

¹ Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Kursk, Russia;

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉abolmasovam@mail.ru

Annotation

Relevance. Breast cancer is the most common cancer among women. The main areas of breast cancer metastasis are bones, lungs, pleura, liver and brain. Metastasis of breast cancer into the gastrointestinal tract is relatively rare. Literature reviews report a frequency of metastasis in the gastrointestinal tract of up to 1%. Macroscopically, it can mimic primary gastrointestinal cancer or an inflammatory disease. The presented cases emphasize the need to remember about this possibility and always associate the appearance of symptoms of gastrointestinal tract damage with a history of concomitant breast cancer.

Goal. Presentation of rare cases of metastasis of breast cancer to the stomach and colon with consideration of the features of the endoscopic picture of the lesion.

Materials and methods. The analysis of the case histories of patients K., 66 years old, Ya., 66 years old, V., 70 years old, who are undergoing examination and inpatient treatment at the oncological department of breast tumors of the Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center, as well as materials from the Pubmed platform, was carried out.

Results. The article presents three clinical cases of metastatic lesions of the stomach and colon in patients with a history of breast cancer with a description of the characteristic endoscopic pattern and histological examination.

Keywords: breast cancer, metastases, stomach, colon, endoscopy.

For citation: Shirobokova Y.Y., Abolmasova M.A., Ilyin M.Y., Podolsky V.V., Kameneva E.A. Metastatic lesions of the stomach and colon in breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 40–46 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4535

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражая каждую восьмую женщину в течение жизни. Уровень смертности от РМЖ в Российской Федерации снижается, однако в мире РМЖ продолжает оставаться основной причиной смерти от злокачественных опухолей среди женщин. Даже с учетом успехов в лечении РМЖ, большинство смертей связано с метастатическим поражением, часто устойчивым к традиционным методам

терапии. Это подчеркивает важность ранней диагностики и разработки новых эффективных методов лечения для улучшения выживаемости пациенток [1].

При РМЖ метастатическое поражение наблюдается примерно в 50% случаев. РМЖ может метастазировать в несколько органов, среди которых наиболее часто метастазы обнаруживаются в костях, легких, печени, головном мозге, мягких тканях. Метастазирование в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) встречается крайне редко: менее 1% всех случаев метастазирования. Ча-

стота метастазирования выше для инвазивной лобулярной карциномы по сравнению с протоковой аденокарциномой [1]. Обычно метастазирование в ЖКТ связано с обширным системным распространением. Метастазы могут встречаться в различных участках ЖКТ, от ротоглотки до анального отверстия, при этом наиболее часто поражается желудок. Метастазы в толстой кишке наблюдаются крайне редко. РМЖ занимает второе место по распространенности среди видов рака, метастазирующих в ЖКТ, уступая только злокачественной меланоме [2].

В связи со старением населения и ростом числа выживших после рака, можно ожидать большое количество пациенток с отдаленными метастазами. Метастазирование в органы ЖКТ обычно происходит через 5–7 лет после постановки диагноза первичной опухоли. Известны случаи метастазирования в прямую кишку, появляющиеся до 20–30 лет после диагноза первичной инвазивной лобулярной карциномы [3]. Это подчеркивает необходимость внимательного мониторинга клинических проявлений в долгосрочной перспективе у больных РМЖ.

Метастатическое поражение ЖКТ всегда должно учитываться, когда пациентка с РМЖ обращается с гастроэнтерологическими жалобами, даже спустя много лет после постановки диагноза РМЖ. Симптомы метастатического заболевания зависят от локализации поражения, и выделяют: тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, запор, непроходимость, потерю массы тела, тенезмы. Большинство этих симптомов являются неспецифическими и могут быть связаны как с побочными эффектами от лечения, так и с воспалительными заболеваниями ЖКТ. Кроме того, они могут имитировать проявления первичного рака ЖКТ, который встречается гораздо чаще, чем изолированные метастазы в ЖКТ от первичной опухоли молочной железы [4].

Эндоскопия играет важную роль в правильной постановке диагноза. Желудок является относительно редким местом метастазирования РМЖ. Метастатическое поражение желудка может развиваться спустя много лет после лечения первичной опухоли молочной железы, и его трудно отличить от первичного рака желудка на основе клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических признаков. Наиболее частым проявлением метастазов является диффузная инфильтрация, которая приводит к утолщению и ригидности стенки желудка и толстой кишки. Это также может привести к сужению просвета, что вызывает осложнения. Эндоскопия с биопсией считается наилучшим методом диагностики, однако существует риск ложноотрицательных результатов, особенно если опухоль располагается под слизистой оболочкой [1, 6]. Таким образом, хоть эндоскопия является наиболее важным инструментальным методом исследования, необходима аккуратность в интерпретации результатов, а также проведение дополнительных исследований при подозрении на метастатическое поражение. Также возможен вариант манифестации РМЖ именно со стороны

пораженных метастазами органов ЖКТ, что значительно затрудняет диагностику. Основное лечение метастазов РМЖ в желудок чаще всего включает системную терапию, в отличие от хирургического вмешательства, которое может быть предпочтительным для первичного рака желудка [5]. Эти аспекты делают крайне важным диагностику и понимание природы поражения для выбора адекватной терапии.

Наиболее часто метастазы располагаются в дне и антральном отделе желудка. При этом маловероятно метастатическое поражение двух отделов желудка одновременно. Обычно метастазирование проявляется в виде диффузного поражения стенки желудка, которое выражается как пластический линит (*Linitis plastica*). Диффузная инфильтрация в основном подслизистого и мышечного слоев желудка злокачественной тканью, приводящая к ригидности стенки и сужению просвета желудка, при этом желудок выглядит неподвижным, «застывшим», складки слизистой сглажены. Ригидность и утолщение стенки желудка являются также и основными рентгенологическими признаками. Часто наблюдаются лишь увеличенные утолщенные складки. Также могут быть отмечены признаки полипов, эрозий и язвенных поражений [1, 5]. Таким образом, для точной диагностики необходимо учитывать разнообразие клинических и эндоскопических проявлений метастатического поражения.

Гистопатологическая диагностика метастатических поражений может представлять собой сложную задачу. Отсутствие дисплазии слизистой оболочки желудка или прямой кишки помогает отличить первичное поражение от метастатического. Для достижения максимально точного диагноза следует использовать иммуногистохимические методы. Важно учитывать состояние эстрогеновых рецепторов (ER), прогестероновых рецепторов (PR) и HER2-neu, которое затем должно сравниваться с особенностями первичной опухоли молочной железы [6]. Таким образом, комплексный подход, включающий морфологические и иммуногистохимические исследования, необходим для успешной диагностики и определения метастатического процесса.

Несмотря на повышение выживаемости пациентов с РМЖ, прогноз для пациентов с метастазами в ЖКТ остается неблагоприятным, так как часто связан с обширной диссеминацией заболевания. Средняя выживаемость после диагностики метастазов в ЖКТ составляет 1–2 года [7]. В связи с этим важно продолжать исследования для улучшения методов лечения и повышения качества жизни пациентов с данными метастатическими поражениями.

Клинические, эндоскопические и рентгенологические особенности могут быть вариabельными, неспецифическими и вводящими в заблуждение. Это затрудняет постановку правильного диагноза и, вероятно, приводит к недооценке данной патологии. Понимание того, что метастазирование в ЖКТ может произойти через много лет после первичного диагноза РМЖ важно и демонстрирует необходимость долгосрочного наблюд-

ния. Ранняя и точная диагностика имеет значение для последующего лечения.

Цель и задачи

Цель – выявить патогномоничные эндоскопические признаки метастазов РМЖ в ЖКТ.

Задачи:

- проанализировать данные литературы о метастазировании РМЖ в ЖКТ;
- произвести анализ выявленных клинических случаев;
- описать семиотику метастатического поражения желудка и толстой кишки при РМЖ на примере выявленных клинических случаев;
- выявить клинико-диагностические критерии метастатического поражения ЖКТ при прогрессировании РМЖ, выявить корреляцию между метастатическим поражением органов ЖКТ и других органов и тканей.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни пациенток К. 66 лет, Я. 66 лет, В. 70 лет, находящихся на обследовании и стационарном лечении в онкологическом отделении опухолей молочной железы ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (далее КОНКЦ), а также материалы платформы Pubmed. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие.

Результаты

В течение 2023 г. в КОНКЦ выявлено 3 случая метастатического поражения желудка и ободочной кишки при РМЖ.

Клинический случай 1. Пациентка В., 70 лет, предъявляла жалобы на общую слабость, одышку, дискомфорт в эпигастрии, изжогу, тошноту, боль в подреберьях. Из анамнеза болезни известно, что считает себя больной с октября 2023 г., когда впервые стала отмечать вышеперечисленные жалобы.

При обследовании в частном медицинском центре в ноябре 2023 г. была выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, выявлено объемное образование желудка, ненапряженный асцит, двусторонний гидроторакс, очаговые изменения костей, вероятно, метастазы, а также фиброгастроуденоскопия: в желудке пища.

Пациентка направлена в КОНКЦ, где были проведены следующие исследования:

- КТ органов грудной полости: полученные данные могут соответствовать очаговым изменениям обоих легких (возможно лимфогенные метастазы); двустороннему гидротораксу; участку уплотнения левой молочной железы (подозрение на рак, рекомендовано дообследование); метастазы в кости; асциту и очаговому образованию правого надпочечника на границе сканирования;
- маммография двух молочных желез: BI-RADS 2 справа, 4b слева;

- ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов (комплексное): двухсторонняя надключичная, подмышечная специфическая лимфоаденопатия, левосторонняя подключичная специфическая лимфоаденопатия. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия подмышечного лимфоузла слева, при цитологическом исследовании – метастазы железистого рака в лимфоузлах;

- видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС): в желудке жидкая пища, застойная желчь. Слизистая тела желудка диффузно гиперемирована, отечная, зернистая, застойного вида. Пилоробульбарный переход циркулярно инфильтрирован опухолью. Привратник проходим с затруднением. Выполнена щипцовая биопсия. Заключение: рефлюкс-эзофагит, тип С (по Лос-Анджелесской классификации). Злокачественное новообразование пилоробульбарного перехода, IV тип по Парижской классификации. Субкомпенсированный стеноз (рис. 1). Патолого-анатомическое заключение: фрагменты слизистой пилорического отдела с явлениями фовеолярной гиперплазии, обширными полями фиброза стромы, атрофией собственных желез, скудной воспалительной инфильтрацией;

- патолого-анатомическое исследование биопсийного материала молочной железы: столбики ткани молочной железы – инвазивная дольковая карцинома (LCI). Иммуногистохимическое исследование: HER2 – 0 (статус отрицательный), ER – до 100%, PR – до 5%, Ki67 – до 5%, ОЦК «+», Cadherin «-». Молекулярно-биологический подтип – люминальный тип В, HER2-негативный (по PR до 5%).

В ходе консилиума с учетом гистологического типа опухоли по молочной железе была рекомендована гормонотерапия анастрозол 1 мг/сут, в плане дообследования – ВЭГДС с повторной биопсией.

При повторной ВЭГДС заключение осталось прежним, произведен забор материала для патолого-анатомического исследования. Гистологическое заключение: участок слизистой пилорического отдела желудка с наличием расположенного под покровным эпителием очага злокачественной опухоли, клетки которой экспрессируют ER, не экспрессируют PR, HER2. Приведенные данные свидетельствуют в пользу метастаза опухоли молочной железы в стенку желудка (рис. 2).

Установлен диагноз: рак левой молочной железы, метастазы в кости, легкие, желудок St. IV, cT2N1M1, KГ IV. С учетом распространенности процесса, тяжести общего состояния рекомендовано симптоматическое лечение по месту жительства.

Смерть пациентки наступила в январе 2024 г.

Клинический случай 2. Пациентка К., 66 лет, в марте 2023 г. обратилась к онкологу с жалобами (беспокоили около месяца) на умеренные боли в крестцовом отделе позвоночника без иррадиации с положительным эффектом на фоне нестероидных противовоспалительных средств, снижение памяти и внимания, быструю утомляемость, слабость, тошноту после приема пищи. Из анамнеза заболевания: в 2013 г. мастэктомия по Мад-

Рис. 1. Вид препилорического отдела желудка и привратника при ВЭГДС – эндоскопическая картина злокачественного новообразования.

Fig. 1. View of prepyloric region of the stomach and the pylorus during esophagogastroduodenoscopy - endoscopic signs of malignant neoplasm.

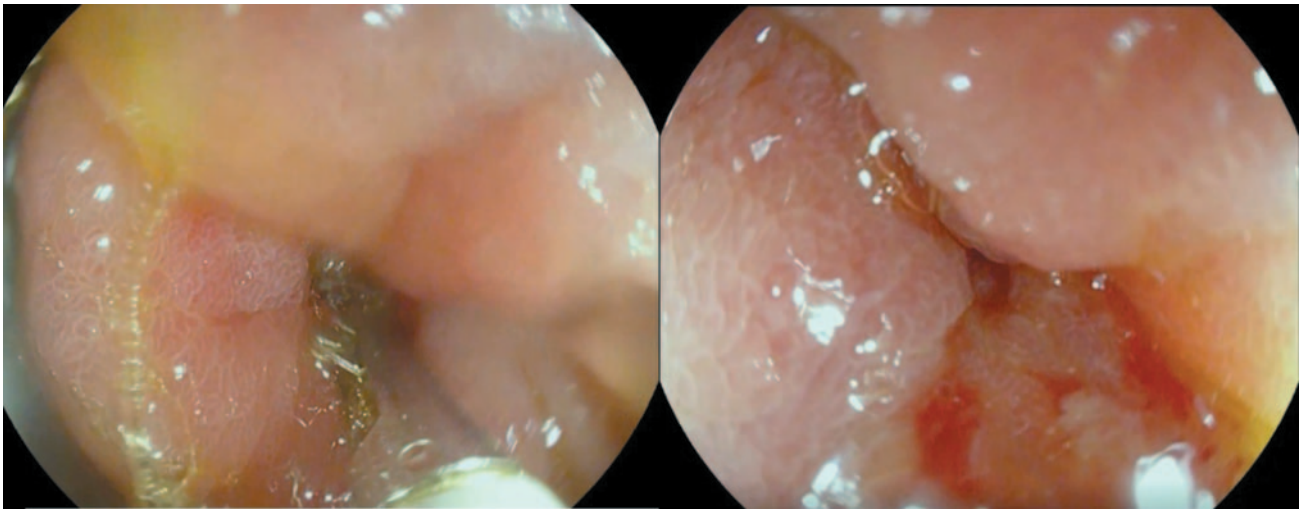
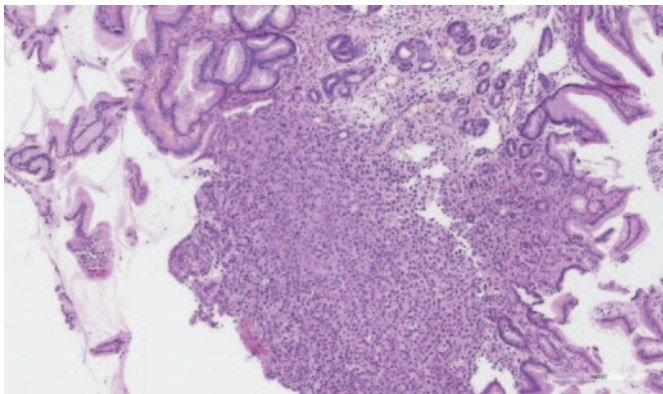


Рис. 2. Гистологический материал опухоли желудка.

Fig. 2. Histology specimen of gastric tumor.



дену справа, гистологическое заключение: мультицентричная (3) инвазивная карцинома неспецифического типа. Иммуногистохимия: HER2 – 0, ER8, PRo, KI67 до 20%. Адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) 6 курсов по схеме FАС. Тамоксифен 20 мг/сут, рецидивирующая гиперплазия эндометрия. При контрольном УЗИ органов брюшной полости по месту жительства: образова-

ния печени (кисты?), гипоехогенные от 5 до 15 мм. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. УЗИ молочных желез: без признаков рецидива.

Были проведены следующие исследования:

- маммография двух молочных желез: BI-RADS-1 слева, состояние после мастэктомии справа;
- КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: полученные данные могут соответствовать множественным метастазам в печень, кости, медиастинальные лимфоузлы;
- УЗИ печени: множественные очаговые образования обеих долей печени (сонографически больше данных, подтверждающих метастазы);
- сцинтиграфия костей всего тела: полученные данные могут соответствовать очаговому метаболическим изменениям в проекции L5, нельзя исключить метастазы;
- колоноскопия: объемное образование (рис. 3) локализуется в прямой кишке, на расстоянии 10 см от ануса, полусферической формы с депрессией по центру с ровным контуром, диаметром около 1,5 см. В зоне депрес-

Рис. 3. Выявленное при колоноскопии образование, осмотр в белом свете (слева) и в узком световом спектре NBI (справа).

Fig. 3. Mass revealed by colonoscopy, examination in white light (on the left) and narrow-band imaging (NBI, on the right).

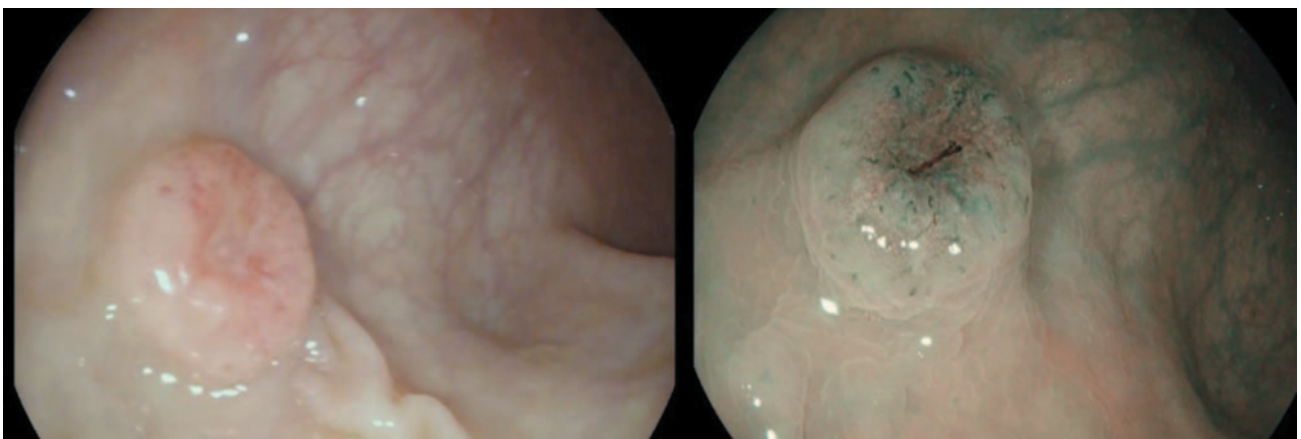
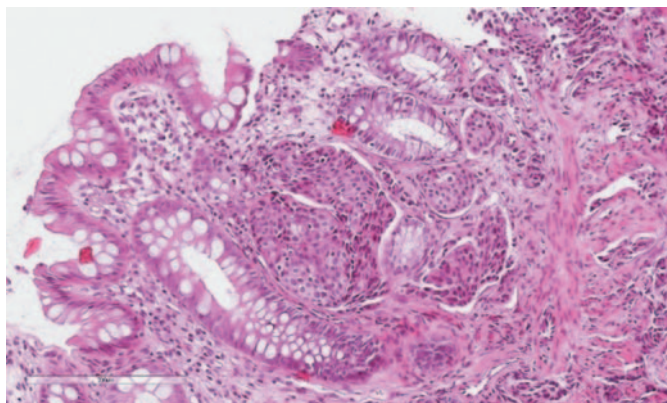


Рис. 4. Гистологический материал, метастаз РМЖ.

Fig. 4. Histology specimen, breast cancer metastasis.



сии иррегулярный ямочный и сосудистый рисунок. Щипцовая биопсия, 4 фрагмента;

- патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала прямой кишки: в биоптате кусочки стенки толстой кишки, структура кишечных крипт обычная, в собственной слизистой солидные гнезда опухолевой ткани, имеющей гистологическое строение карциномы молочной железы (метастаз). Иммуногистохимия: экспрессия HER2 – 0, PR, ER – до 100%, TS8 (PS5+IS3), Ki67 – до 90%, GCDPF-15 «-», маммоглобин «-», CK20 «-». Заключение: метастаз карциномы молочной железы (рис. 4).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: полученные данные могут соответствовать множественным образованиям (метастазы) головного мозга.

После получения результатов проведенных исследований был проведен консилиум. С учетом тяжести общего состояния, признаков печеночной недостаточности, рекомендовано симптоматическое лечение по месту жительства, противоопухолевая терапия по месту жительства. Диагноз: С50.4. Рак правой молочной железы, мультицентричная форма. St. IIB, pT1cN1Mo, KГ IV. Со-

стояние после комплексного лечения в 2013 г., гормонотерапия Тамоксифен 2013–2023 гг. Прогрессирование (март 2023 г.) – метастазы в медиастинальные лимфузлы, кости, печень, прямую кишку.

Смерть пациентки наступила в мае 2023 г.

Клинический случай 3. Пациентка Я., 66 лет. Летом 2023 г. стали беспокоить слабость, умеренная боль в поясничном отделе позвоночника, при ходьбе. Жалоб со стороны органов ЖКТ не предъявляет. Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с 1999 г., когда была проведена мастэктомия слева, 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) + послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) + тамоксифен 2 года, летрозол 5 лет, в 2018 г. прогрессирование, 6 курсов ПХТ + летрозол с 2018 до 2021 г.

Самостоятельно выполнено КТ органов грудной клетки летом 2023 г. Полученные данные могут соответствовать состоянию после мастэктомии слева, перибронхиальной инфильтрации левого легкого (дифференциальный диагноз между метастатическим поражением и первичной опухолью), участкам консолидации и интерстициальным изменениям левого легкого (возможно, за счет явлений гиповентиляции), правосторонней подмышечной лимфаденопатии, левостороннему гидротораксу, медиастинальной лимфаденопатии, узловым образованиям мягких тканей передней грудной стенки, метастаз в Th12, очаговым изменениям печени.

В КОНКЦ был проведен комплекс обследований амбулаторно и в условиях торакоабдоминального отделения для дифференциальной диагностики метастатического поражения при РМЖ и раке легкого.

- Лимфаденэктомия подмышечная справа. Гистологическое заключение: лимфатический узел с макрометастазом карциномы молочной железы неспецифического типа. Иммуногистохимия: экспрессия HER2 (1+), ER до 100%, TS 8 (PS 5+IS 3), PR до 100%, TS 8 (PS 5+IS 3), Ki-67 до 80%, CK8 «+», GCDPF15 «+», Mammoglobin «-».

Рис. 5. Выявленные при колоноскопии образования в нисходящей кишке – 2 образования 0-IIa+IIc по 5 мм с патологическим сосудистым рисунком. Осмотр в белом свете (слева) и в узком спектре света NBI (справа).

Fig. 5. Masses of the descending colon revealed by colonoscopy - 2 masses 0-IIa+IIc sized 5 mm showing abnormal vascular pattern. Examination in white light (on the left) and narrow-band imaging (NBI, on the right).

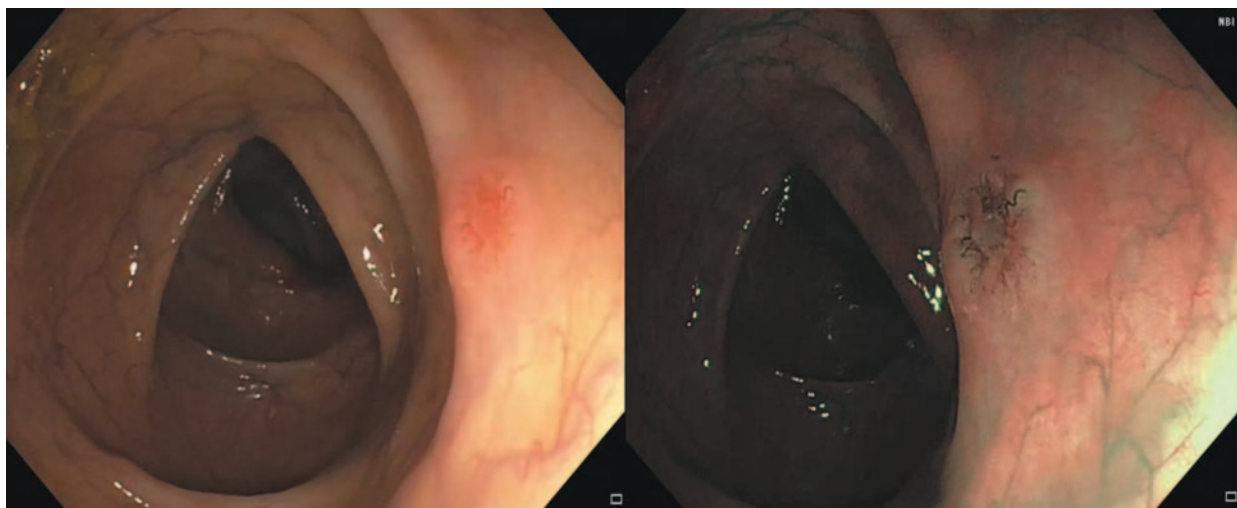
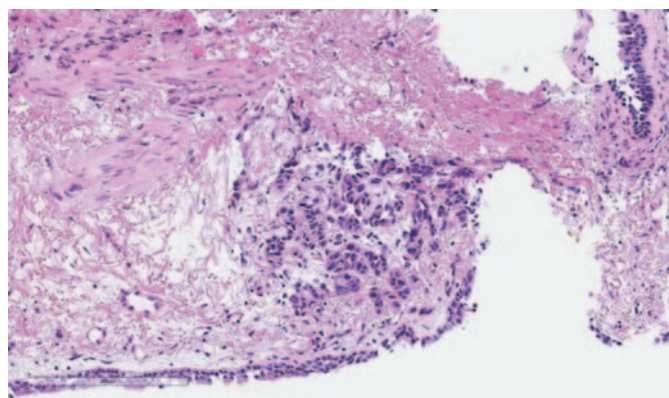


Рис. 6. Гистологический материал ткани толстого кишечника, метастаз РМЖ.

Fig. 6. Histology specimen of the colon tissue, breast cancer metastasis.



- Бронхоскопия: слизистая главного бронха, верхне-долевого, нижнедолевого бронха инфильтрирована, сосудистый рисунок смазан. Выполнена щипцовая биопсия. Патолого-анатомическое заключение: эндоскопические признаки злокачественного новообразования левого легкого с перибронхиальной формой роста. Гистологическое заключение: в стенке бронха злокачественная эпителиальная опухоль, возможно метастаз карциномы молочной железы.

- Колоноскопия: в прямой кишке – сегмент гиперемии, эрозирования. Выполнена биопсия. В сигмовидной кишке – 2 сегмента гиперемии, точечных поверхностных дефектов слизистой, выполнена биопсия. В нисходящей ободочной кишке – 2 поверхностных образования, тип о-Па+Пс (по Парижской классификации) округлой формы по 5 мм, без четких границ, с участком депрессии по центру, с патологическим сосудистым рисунком (рис. 5), выполнена биопсия. Заключение: подозрение на болезнь Крона.

- Патолого-анатомическое заключение по биоптатам толстого кишечника. В одном из фрагментов биоптатов слизистой оболочки нисходящей ободочной кишки, между собственными железами определяются очаговые скопления клеток железистого рака, формирующих трабекулярные и розеткоподобные структуры, экспрессирующие эстрогены, прогестерон и GCDFP-15, что свидетельствует в пользу метастаза РМЖ (рис. 6). В биоптатах из других сегментов толстой кишки мелкие фрагменты слизистой с атрофией и деформацией желез, с выраженной воспалительной инфильтрацией.

С учетом данных, полученных в ходе проведенных исследований, был проведен консилиум, установлен диагноз: С50.4. Рак левой молочной железы St. IIA, cT2NoMo, KГ II. Комплексное лечение в 1999 г. (мастэктомия, 6 курсов ПХТ, послеоперационная ДЛТ, тамоксифен 2 года, летрозол 5 лет). Прогрессирование в 2018 г.: 6 курсов ПХТ, летрозол 5 лет. Прогрессирование: метастазы в легкие, печень, толстый кишечник, позвоночник, подмышечный лимфоузел справа; подмышечная лимфаденэктомия справа 20.09.2023. С учетом проведенного лечения и распространенности опухоли реко-

мендовано провести 3 курса монокимиотерапии: доцетаксел 75 мг/м², цикл 21 день + бисфосфонаты 1 раз в 28 дней, продолжить ингибиторы ароматазы – анастрозол 1 мг/сут длительно.

Пациентке был проведен паллиативный анальгезирующий курс ДЛТ, 7 курсов ПХТ. На конец 2024 г. пациентка жива, в настоящий момент химиотерапию не получает в связи с наличием противопоказаний – высокий уровень печеночных трансаминаз. Продолжает принимать анастрозол. Повторные эндоскопические исследования не проводились.

Обсуждение (дискуссия)

Метастазирование РМЖ представляет собой серьезную проблему в области медицины. Появление метастазов непредсказуемо в различные стадии заболевания, является признаком прогрессирования злокачественного новообразования, что значительно ухудшает прогноз для пациентов.

Первый клинический случай описывает манифестацию запущенного РМЖ неоднозначными жалобами, обусловленными в основном нарушением эвакуации пищи при метастатическом поражении желудка. Во втором и третьем клиническом случаях у пациенток не было выявлено существенных жалоб со стороны ЖКТ, что вполне объяснимо, учитывая небольшой размер выявленных изменений стенки толстой кишки, чем подтверждается диагностическая ценность эндоскопических исследований даже при отсутствии жалоб. Также в клинических случаях 2 и 3 представлено, что метастазы РМЖ могут появиться через 10 и более лет после постановки диагноза, в связи с чем необходимо внимательное наблюдение за пациентками с РМЖ в течение всей жизни для исключения рецидива и выявления злокачественной опухоли другой локализации.

Эндоскопия является наиболее важным инструментальным методом исследования. В первом клиническом случае тип поражения желудка – диффузная инфильтративная форма – мог быть как проявлением первичной опухоли желудка, так и метастатическим поражением при опухолях других локализаций.

При метастатическом поражении толстой кишки в обоих случаях макроскопически выявлены округлые возвышающиеся образования с депрессией по центру, нерегулярным сосудистым рисунком в зоне депрессии. Образования имели нетипичный вид для истинных неоплазий толстой кишки. В третьем клиническом случае изменения в других отделах толстой кишки позволили заподозрить воспалительное заболевание кишечника, что затруднило дифференциальную диагностику. Все описанное подчеркивает необходимость и диагностическую ценность забора материала с целью гистологического исследования, так как метастазирование в органы ЖКТ макроскопически визуально может напоминать воспалительные заболевания, опухоли других локализаций.

Во всех описанных клинических случаях поражение желудка и кишечника не было изолированным, свя-

зано с обширным системным распространением злокачественной опухоли, синхронным выявлением гематогенных и лимфогенных метастазов других локализаций. Выживаемость после метастазирования РМЖ в ЖКТ варьирует, согласно данным литературы, от нескольких месяцев до 1–2 лет, независимо от различных видов лечения. В клинических случаях 1 и 2 пациентки умерли в течение 2 мес после гистологического подтверждения метастатического поражения желудка и кишечника, получив только гормональное лечение.

Литература / References

1. Ruymbeke H, Harlet L, Stragier B. Anorectal metastasis from breast carcinoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2018;11(1):268.
2. Falco G, Mele S, Zizzo M. Colonic metastasis from breast carcinoma detection by CESM and PET/CT: A case report. *Medicine* (Baltimore) 2018;97(21):329.
3. Blachman-Braun R, Felemovicius I, Barker K. Widespread metastatic breast cancer to the bowel: an unexpected finding during colonoscopy. *Oxf Med Case Reports* 2019;2019(2):217.

Выводы

Метастазирование РМЖ в ЖКТ встречается очень редко. Представленные случаи подчеркивают важность осознания такой возможности и необходимость учитывать появление гастроэнтерологических жалоб с наличием в анамнезе РМЖ. Врачам клинических специальностей, эндоскопистам важно допускать многообразие макроскопических форм метастатического поражения ЖКТ при РМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Широбокова Юлия Юрьевна – врач-эндоскопист второй квалификационной категории, Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова.

E-mail: yul.gorbachyova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-2950-3117

Аболмасова Мария Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «Курский ГМУ». E-mail: abolmasovam@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6332-2166, SPIN-код: 9151-7511

Ильин Михаил Юрьевич – врач-эндоскопист, Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова.

E-mail: michaelmed96@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1375-0981; SPIN-код: 2442-9746

Подольский Владимир Владиславович – врач-эндоскопист высшей квалификационной категории, Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова. E-mail: doc_podolskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3602-9775, SPIN-код: 9817-0453

Каменева Елена Алексеевна – зав. эндоскопическим отделением, врач высшей квалификационной категории, Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова.

E-mail: mogner999@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-8325-7631

Поступила в редакцию: 28.12.2024

Поступила после рецензирования: 17.01.2024

Принята к публикации: 23.01.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yulia Yu. Shirobokova – Endoscopist, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center.

E-mail: yul.gorbachyova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-2950-3117

Maria A. Abolmasova – Student, Kursk State Medical University. E-mail: abolmasovam@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6332-2166, SPIN-код: 9151-7511

Mikhail Yu. Ilyin – Endoscopist, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. E-mail: michaelmed96@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-1375-0981; SPIN-код: 2442-9746

Vladimir V. Podolsky – Endoscopist, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. E-mail: doc_podolskiy@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-3602-9775, SPIN-код: 9817-0453

Elena A. Kameneva – Head of the Endoscopic Department, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. E-mail: mogner999@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-8325-7631

Received: 28.12.2024

Revised: 17.01.2024

Accepted: 23.01.2024



Внутрипеченочная холангиокарцинома у коморбидной больной: трудный диагностический поиск. Клинический случай и обзор литературы

В.В. Горбань✉, Е.Н. Травенко, В.А. Породенко

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

✉gorbanvv@mail.ru

Аннотация

Актуальность работы обусловлена необходимостью повышения онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения по отношению к коморбидным больным ввиду увеличения распространенности гепатоцеллюлярной карциномы, метастатических поражений печени, холангиоцеллюлярного рака, а также запоздалого их выявления и трудностей диагностики, обусловленных отсутствием не только патогномоничных, но и относительно специфичных лабораторных и инструментальных признаков. В статье описаны этапы трудного диагностического поиска внутрипеченочной холангиокарциномы, приведшей к летальному исходу у коморбидной больной, что послужило основанием для родственников подачи искового заявления о возмещении морального вреда, так как диагноз онкопроцесса, по их мнению, мог быть установлен на поликлиническом этапе. Целью разбора клинического случая внутрипеченочной холангиокарциномы является накопление фактического материала для ранней дифференцированной гепатобилиарной онкологической диагностики.

Ключевые слова: внутрипеченочная холангиокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, диагностика, маркеры рака.

Для цитирования: Горбань В.В., Травенко Е.Н., Породенко В.А. Внутрипеченочная холангиокарцинома у коморбидной больной: трудный диагностический поиск. Клинический случай и обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 47–52. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00629

Intrahepatic cholangiocarcinoma in a comorbid patient: is a rare diagnosis – a difficult diagnostic search. Clinical example and review literature

Vitaly V. Gorban✉, Elena N. Travenko, Valery A. Porodenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉gorbanvv@mail.ru

Abstract

The relevance of the work is due to the need to increase oncological alertness among primary health care doctors in relation to comorbid patients due to the increase in the prevalence of hepatocellular carcinoma, metastatic liver lesions, cholangiocellular cancer, as well as their late detection and difficulties diagnostics due to the absence of not only pathognomonic, but also relatively specific laboratory and instrumental signs. The article describes the stages of a difficult diagnostic search in a comorbid patient with intrahepatic cholangiocarcinoma, which led to a fatal outcome, which served as the basis for relatives to file a claim for compensation for moral harm, since the diagnosis of the oncoprocess, in their opinion, could be established at the polyclinical stage of observation. Purpose of the clinical case intrahepatic cholangiocarcinoma is the accumulation of actual material for early differentiated hepatobiliary oncological diagnosis.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, diagnosis, markers of cancer.

For citation: Gorban V.V., Travenko E.N., Porodenko V.A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a comorbid patient: is a rare diagnosis – a difficult diagnostic search. Clinical example and review literature. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 47–53 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00629

Введение

Холангиокарцинома – опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков, занимающая по частоте среди злокачественных новообразований печени 2-е место после гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Внутрипеченочная ее локализация встречается в 10–20% случаев первичного рака печени и характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом [1–3]. Многочисленные исследования отмечают неуклонный рост заболеваемости внутрипеченочной холангиокарциномой (ВПХ) [4, 5]. Морфологические признаки ВПХ могут быть сходными со склерозирующим типом ГЦК или метастатической аденокарциномой [1], в связи с чем оценка первичных карцином печени является сложной задачей [1, 6]. Проводить дифференциальную диагно-

стику позволяет компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, однако и она в ряде случаев дает определенную схожесть отображения гепатоцеллюлярного рака и ВПХ [7, 8]. Решающим в таком случае является морфологическая верификация опухоли, в том числе гистохимическая [9, 10].

Описание клинического случая

Гр. А., 70 лет, регулярно проходила поликлиническое обследование. Однако посещения поликлиники пациенткой по месту жительства преимущественно были обусловлены коморбидной патологией: гипертонической болезнью (2003 г.), острым восходящим тромбофлебитом и флотирующим тромбом большой подкожной вены правой нижней конечности (2012 г.), узловой

формой аутоиммунного тиреоидита (2016 г.), наследственной формой тромбофилии, посттромбофлебитическим синдромом правой и левой нижних конечностей (2016 г.), мигрирующим тромбозом поверхностных вен, хронической венозной недостаточностью (ХВН) 2-й степени (2017 г.), хроническим холециститом (2017 г.), ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью II ФК, 2-а стадии (2019 г.), желчнокаменной болезнью (ЖКБ) со множественными (мелкими, средними и большими) камнями в желчном пузыре, перетяжкой желчного пузыря (2020 г.).

С середины 2021 г. (в течение года) гражданка А. в поликлинику не обращалась, но в мае 2022 г. за один месяц до госпитализации ее состояние ухудшилось. На приеме у терапевта пациентка рассказала о жалобах на повышение температуры, одышку при ходьбе, повышение артериального давления, головокружение. При объективном осмотре определялись боли в правом подреберье и в шейном отделе позвоночника.

Помимо поликлиники, гр-ка А. в этот же период обращалась в ведомственную медицинскую организацию, где терапевт установил диагноз «острый пиелонефрит; анемия легкой степени; ревматоидный артрит(?), гипертоническая болезнь 2-й стадии», а невролог – «дорсопатия шейного отдела позвоночника; цервикобрахиалгия справа; миофасциальный болевой и умеренно-мышечно-тонический синдромы». В крови – повышение С-реактивного белка (СРБ) до 53 мг/л, мочевой кислоты до 387,9 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, диффузные изменения поджелудочной железы. В мае–июне 2022 г. дважды вызывала бригаду скорой медицинской помощи по поводу жалоб на повышение температуры, кашель, одышку, общую слабость, обморочные состояния. После повторного вызова тест на COVID-19 дал положительный результат, и больная была госпитализирована «по скорой помощи» в инфекционную больницу. Предъявляла жалобы на слабость, повышение температуры тела до 38 °С. При физикальном обследовании кожные покровы обычной окраски, печень у края реберной дуги, увеличена, плотная, безболезненная. В стационаре при проведении КТ органов грудной клетки данных, подтверждающих пневмонию, не обнаружено, а со стороны органов брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, «гиподенсных образований печени, деформирующих ее контуры», камни в желчном пузыре. После проведения КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) поставлен диагноз: «НЕО неуточненной локализации с депозитами в печень».

В инфекционном стационаре состояние больной улучшилось. Однако в связи с обострением хронического пиелонефрита (лейкоцитурия) через трое суток была переведена в терапевтическое отделение с диагнозом: хронический пиелонефрит, обострение; злокаче-

ственное новообразование печени неуточненное; интоксикационный синдром; ИБС; гипертоническая болезнь 3-й стадии; риск сердечно-сосудистых осложнений; хроническая сердечная недостаточность 2-а стадии, II функциональный класс; ХВН 1–2-й степени.

В ходе наблюдения и лечения состояние пациентки было без ухудшения. Однако на 3-й неделе стали нарастать явления энцефалопатии, уровни трансаминаз, билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, появились признаки нарушения гемодинамики. В анализах отмечалось снижение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита; повышение уровня СРБ, креатинина и мочевины; нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса. На рентгенографии органов грудной клетки обнаружили жидкость в плевральных полостях. На УЗИ органов брюшной полости – жидкость в малом тазу. Больная была переведена в отделение реанимации, где через несколько дней скончалась. Был установлен заключительный клинический диагноз. Основной диагноз: – хронический пиелонефрит, ассоциированный с *Klebsiella pneumoniae*; злокачественное новообразование без первичной локализации с метастазами в печень; ИБС; атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь 3-й стадии; стратификационный риск сердечно-сосудистых осложнений. Осложнения: интоксикационно-воспалительный синдром; паранеопластический синдром; раковая интоксикация; хроническая сердечная недостаточность IIa степени, II ФК; двусторонний гидроторакс; асцит; хроническая нормохромная нормоцитарная анемия средней степени. Сопутствующий диагноз: ЖКБ, холецистит; варикозная болезнь нижних конечностей, ХВН 1–2-й степени; цереброваскулярная болезнь; энцефалопатия 2-й степени смешанного характера; дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, распространенный остеохондроз.

После патолого-анатомического исследования диагноз был уточнен: злокачественное поражение печени, исходящее из гепатоцитов – гепатоцеллюлярный рак или ГЦК с метастазами в легкие.

ГЦК является пятой по распространенности причиной смерти от рака во всем мире [11] и наиболее распространенным типом (до 90%) всех первичных злокачественных новообразований печени [12–14]. ГЦК почти всегда развивается у пациентов с хроническими заболеваниями печени, наиболее значимыми из которых являются хронический гепатит В (HBV) и С (HCV), хроническое употребление алкоголя, неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические заболевания печени, воздействие пищевых токсинов, таких как афлатоксин-B1 [12]. Практически все состояния, вызывающие цирроз печени, могут вызывать ГЦК. Ранняя диагностика ГЦК остается ключом к улучшению прогноза [13].

Необходимо отметить, что главной терапевтической установкой при оказании первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) является онконастороженность. Согласно нормативным актам на этапе оказания ПМСП

объектом скрининга являются хронические неинфекционные заболевания, включая злокачественные новообразования. Дополнительное обследование, не входящее в объем диспансеризации, в том числе осмотр врачом-онкологом проводится при подозрении на онкологическое заболевание печени в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях¹. Согласно методическим руководствам по раннему выявлению онкологических заболеваний печени и билиарного тракта для врачей первичного звена здравоохранения² к ним относятся пациенты, имеющие хотя бы одно из следующих заболеваний: 1) цирроз печени вирусной этиологии класс А/В по Чайлд–Пью; 2) хронический гепатит В, без формирования цирроза печени с признаками активности гепатита или после проведения противовирусной терапии и наличием ГЦК у родственников 1-й линии; 3) хронический гепатит С на стадии выраженного фиброза (F3–F4 по METAVIR), в том числе пациенты после успешного противовирусного лечения. Кроме того, необходимость скринингового обследования доказана для следующих категорий пациентов: мужчин азиатского происхождения старше 40 лет и женщин старше 50 лет с алкогольной болезнью печени; с болезнями накопления (болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз); с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с сахарным диабетом и ожирением; с первичным билиарным циррозом. Исходя из этого, подлежат диагностике в соответствии со стандартом медицинской помощи только лица, имеющие симптомы и признаки подозрительного заболевания, что согласуется с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения³.

Для раннего выявления рака печени применяются исследования уровня опухолевых маркеров, в частности альфа-фетопroteина (АФП), в группах повышенного риска. Однако скрининг малоэффективен из-за низкой чувствительности и специфичности АФП (часто отмечается нормальный уровень), а процент диагностированных ГЦК достаточно низкий [15, 16]. Следует говорить о положительной прогностической ценности биомаркера АФП только в случаях его роста при регулярном проведении каждые 4–6 мес [17]. Поэтому АФП не считается идеальным маркером для диагностирования ранних стадий ГЦК [18]. В последние годы при более глубоком анализе биологического механизма, лежащего в основе ГЦК, для дифференциальной диагностики, помимо сывороточных маркеров [19], стали шире внедряться методы визуализации, гистологиче-

ские, гистохимические и методы молекулярной диагностики [13]. Внедрение программы искусственного интеллекта может существенно повысить точность выявления ГЦК у пациентов, подверженным риску ее развития [11].

Для скрининга ГЦК на ранней стадии Общероссийский национальный союз⁴, Европейская ассоциация по изучению печени⁵ и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени⁶ рекомендуют проводить УЗИ брюшной полости с мониторингом АФП или без него каждые 6 мес у пациентов с высоким риском ГЦК, т.е. с хроническим заболеванием печени или циррозом. Однако эксплуатационные характеристики этих методов, включая чувствительность, специфичность и прогностическую ценность, также относительно низкие. При этом вероятность выявления ГЦК повышается на 6–8%. Клиническими рекомендациями «Гепатоцеллюлярная карцинома и рак внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря» и «Рак желчевыводящей системы»⁷ опухолевые маркеры, такие как АФП, определяются не только при ГЦК и ВПХ, но и в группе повышенного риска (желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, первичный склерозирующий холангит, паразитарная инвазия).

Из медицинской карты пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях известно, что больная А. страдала ЖКБ, хроническим холециститом, однако не зафиксированы дата впервые установленного диагноза и факт последующей систематической обращаемости в данное учреждение по поводу этого заболевания и других состояний, указанных в методических руководствах, требующих онкологической настороженности.

Анализ медицинской карты свидетельствует, что при обращениях гр-ки А. в медицинские организации, оказывающие ПМСП, у нее до инфицирования COVID-19 отсутствовали жалобы и клиничко-инструментальные данные, которые могли бы насторожить врачей в отношении злокачественного новообразования печени (дискомфорт, боли в правом боку; резкое снижение массы тела; выраженная интоксикация; изменение цвета кала и мочи; пожелтение кожи и склер; немотивированная слабость, утомляемость, обнаружение опухолевых узлов в печени при проведении УЗИ); не имелось заболеваний, относящихся к группе риска по развитию гепатоцеллюлярного рака, что требовало бы оснований для включения гражданки А. в группу риска по злокачественным новообразованиям печени или необходимости направления ее к другим специалистам для оценки этих рисков и реализации скрининговых

¹ Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, утвержденный Приказом Минздрава России от 19.02.2021 №116н.

² Методические руководства «Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (для врачей первичного здравоохранения)», 2019 г., раздел 5 «Гепатоцеллюлярная карцинома и рак внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря».

³ Guide to cancer early diagnosis. World Health Organization, 2017.

⁴ Клинические рекомендации «Рак желчевыводящей системы», 2020 г. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии».

⁵ Европейская ассоциация по изучению печени (ECSL).

⁶ Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD).

⁷ Клинические рекомендации «Рак желчевыводящей системы», 2020–2022 гг., методические руководства «Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения, 2019 г.

Рис. 1. Положительная экспрессия СК-19 в опухоли печени (×40).
 Fig. 1. Positive CK19 expression in the liver tumor (40x magnification).

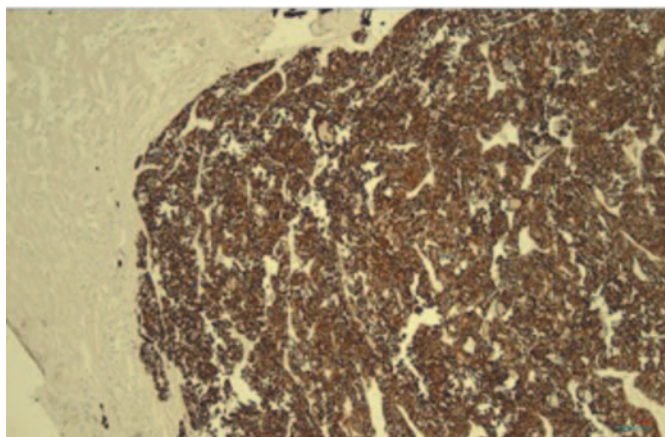
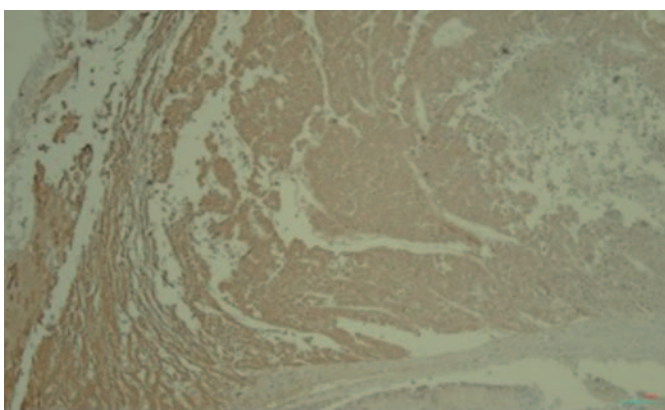


Рис. 2. Отрицательная экспрессия HepPar1 в опухоли, очаговая положительная экспрессия по периферии опухолевого узла (×40).
 Fig. 2. Negative HepPar1 expression in the tumor, focal positive expression across the periphery of the tumor lesion (40x magnification).



дополнительных визуализирующих и лабораторных диагностических исследований с целью более раннего установления диагноза злокачественного новообразования.

Однако родственники гр-ки А. обратились в суд с иском к организации оказания первичной медицинской помощи, где наблюдалась пациентка, о взыскании морального вреда в связи с поздним обнаружением злокачественного новообразования печени. Была назначена судебно-медицинская экспертиза.

Результаты судебно-медицинской экспертизы

В рамках судебно-медицинской экспертизы с выполнением повторного патогистологического исследования был выявлен гистогенетический характер первичной опухоли печени – «внутрипеченочная холангиокарцинома (опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков) с прорастанием в ткань печени, лимфоузлы и метастазами в легкие». При иммуногистохимическом исследовании была установлена положительная реакция на цитокератин 19 (СК-19) и отсутствие реакции на гепацитарный антиген (рис. 1, 2).

Обсуждение

ВПХ представляет собой очень агрессивную злокачественную опухоль с высокой смертностью и плохой выживаемостью, которая возникает из билиарных клеток второго порядка и является второй после ГЦК наиболее распространенной первичной опухолью печени [1, 20], встречаясь с частотой 10–20% [5, 10, 21]. ВПХ остается смертельным злокачественным новообразованием у пациентов в возрасте, близком к 70-летию. Распространенность ВПХ увеличивается во всем мире [5], а фактическая частота в настоящее время вероятно более высокая, потому что этот вид рака трудно диагностировать, а некоторые случаи ВПХ могли быть ошибочно классифицированы как другие виды рака [2]. Иногда ВПХ путают с ГЦК, которая встречается гораздо чаще, но это два разных типа рака, и они лечатся по-разному [2]. ВПХ, ввиду вариабельности гистологических и молекулярно-генетических проявлений, все еще трудно диагностировать и лечить. Этиология большинства типов холангиокарциномы остается неясной [1].

К факторам риска развития как ВПХ, так и ГЦК относят не только пожилой возраст, но и хронический вирусный гепатит (HBV и HCV), цирроз печени, неалкогольную жировую болезнь печени, алкогольную болезнь печени, гемохроматоз, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром [1, 5, 10], дислипидемию [22].

Другими факторами риска ВПХ являются пороки развития билиарного тракта, такие как болезнь Кароли, врожденный фиброз печени, киста холедоха; воздействие таких веществ, как радон, диоксины, дихлорпропан, дихлорметан [1, 5], асбест [23]. Нередко с ВПХ ассоциируются воспалительные заболевания кишечника, табакокурение [23].

У большинства больных с холангиокарциномой не отмечается никаких предрасполагающих факторов. Тем не менее не исключена связь с холангиокарциномой таких заболеваний, как холедохолитиаз [1, 5, 24, 25] длительностью более 10 лет [26], наличие конкрементов в протоках обеих долей печени или билиарных стриктур, потерей на этом фоне массы тела и повышением уровня щелочной фосфатазы; наличие кист, полипов, первичного склерозирующего холангиолита. Холецистолитиаз ряд исследователей относят к противоречивым факторам риска холангиокарциномы.

Шансы на выживание для людей с раком желчных протоков во многом зависят от его местоположения, степени поражения и времени установления диагноза. ВПХ (тип аденокарциномы) чаще диагностируется на поздних стадиях, так как на ранних сроках диагноз затруднен, поскольку ВПХ протекает бессимптомно или с различными неспецифическими симптомами [5, 27–29], такими как общее недомогание, ночные поты, отвращение к пище, тошнота, боли в правом подреберье, рвота, потеря массы тела, увеличение живота. У пожилых пациентов ВПХ с поражением мелких желчных протоков часто не вызывает никаких симптомов, пока они не достигнут размера, вызывающего обструкцию желчного протока и появление синдрома желтухи или холангита [1, 5].

У больных ВПХ часто наблюдаемыми измененными неспецифическими лабораторными показателями функции печени являются альбумин, общий белок, количество тромбоцитов, общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансептидаза, щелочная фосфатаза, протромбиновое время или международное нормализованное отношение [1, 5]. Любые изменения маркеров, отражающих нарушение функции печени при хроническом заболевании печени, должны служить показанием к детальному исследованию [5].

Особое внимание уделяется СРБ как показателю острофазового воспаления. Однако, несмотря на то, что СРБ является маркером с высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения подтипа ВПХ с поражением мелких желчных протоков с предсказательной 95%-ценностью положительного результата, его предсказательная ценность у больных с подтипом ВПХ с поражением крупных желчных протоков составляет только 5% [1]. Одним из новых оценочных маркеров функций печени у пациентов с холангиокарциномой является альбумин-билирубиновый (ALBI) коэффициент [3]. ALBI может считаться надежным и клинически полезным прогностическим показателем, особенно у больных с ВПХ, потому что более высокий уровень ALBI, по данным Omouri-Kharashtomi и соавт., коррелировал не только с более низкой общей выживаемостью, но и с уменьшением выживаемости без рецидивов [3].

ВПХ имеет плохой прогноз с непредотвратимым летальным исходом [30], поэтому ранняя идентификация очень важна для достижения наилучшего результата [20]. У коморбидных больных клиническая симптоматика ВПХ маскируется сопутствующей хронической фоновой патологией [31]. На этом этапе в значительной степени недостаточно информативны результаты лабораторных данных и ультразвукового, КТ или МРТ-исследований органов брюшной полости [11, 32]. Среди различных методов визуализации УЗИ органов брюшной полости представляет собой процедуру первого уровня, мультидетекторная КТ (МДКТ) и МРТ представляют собой диагностические инструменты второго и третьего уровня соответственно [20]. При выполнении названных методов диагностики у больных и без особых клинических проявлений случайно, в 12–30% случаев, могут выявляться распространенные опухолевые процессы [33].

Частота заболеваемости холангиокарциномой увеличивается, а прогноз остается плохим. Большинство пациентов имеют запущенное заболевание, для которого характерна обструкция желчных протоков (44%) и обусловленные ею кожный зуд и желтуха, а единственным методом лечения является паллиативная химиотерапия [27].

Жалобы и данные клинико-лабораторного исследования пациентки до поступления в стационар также не свидетельствовали о развернутой картине опухолевого процесса. Вместе с тем ухудшение состояния больной с

эпизодами подъема температуры, остеоартропатиями, болями различной локализации, периодическим головокружением, слабостью, неспецифическими изменениями в анализах крови, мочи и биохимических показателях, возможно, являлись проявлениями нарастающего паранеопластического синдрома.

Таким образом, холангиокарцинома, являясь злокачественной опухолью, возникающей из билиарной системы, представляет собой спорадический рак у пациентов без определенных факторов риска и чаще диагностируется на поздних стадиях с последующим плохим прогнозом.

ВПХ является молекулярно неоднородной патологией и демонстрирует широкий спектр клинически и гистопатологически гетерогенных опухолей с растущей заболеваемостью во всем мире. Поэтому диагноз ВПХ представляет собой серьезную проблему для патологоанатомов [1]. Классификация предусматривает наличие двух типов ВПХ: с поражением мелких и крупных желчных протоков. Разделение типов ВПХ основано на морфологических особенностях, а среди многих иммуногистохимических маркеров специфичными для обоих типов ВПХ являются цитокератин (СК-7, СК-19) и MUC1 [1]. Помимо гистохимических признаков для ВПХ характерны многочисленные молекулярные изменения [1]. Большое значение имеет оценка экспрессии анти-Нер Par 1 (моноклональное антитело к гепатоцитарному парафину 1) [34]. Несмотря на то что anti-Нер Par 1 в качестве чувствительного маркера для ВПХ не является полностью специфическим [35], его включение в панель методов обследования вместе с СК-19 максимально увеличивает точность диагностики [36].

Именно этот набор проведенных исследований с положительной экспрессией СК-19 и отсутствием реакции на гепатоцитарный антиген предопределил окончательный диагноз ВПХ у гр-ки А.

Последние исследования подтипов ВПХ предлагают широкий спектр биомаркеров на тканевых и молекулярных уровнях с учетом их потенциальной диагностической, прогностической и терапевтической эффективности. Определены ограничения в применении существующих биомаркеров, а также конкретные перспективы приоритетных исследований по разработке новых, включая использование искусственного интеллекта и органоидов, полученных от пациентов [33]. В последнее время уделяется внимание фактору молекулярно-генетических мутаций различных генов [37]. За последние несколько лет был изучен геномный ландшафт рака желчных путей и разработано несколько целевых методов лечения [33].

Точный диагноз ВПХ является мультидисциплинарной проблемой с многопрофильным подходом [7] и требует комбинации клинических, радиологических, гистологических результатов, а также иммуногистохимического и молекулярного анализа. ВПХ остается заболеванием с высоким риском смертности [1]. Диагностика ВПХ у коморбидных пациентов является еще более сложной, так как зачастую клиническая картина

ВПХ возникает на поздних этапах развития опухоли (4-я клиническая стадия), а сопутствующая патология, в том числе и COVID-19, нередко опережает и маскирует основное заболевание [14, 31].

Экспертная комиссия не установила дефектов медицинской помощи на этапе оказания ПМСП в условиях кратковременного наблюдения гр-ки А. и не усмотрела каких-либо причинных связей между проводимым амбулаторным наблюдением, лечением и смертью гр-ки А. от прогрессирующего злокачественного онкологического заболевания печени, установленного по объективным причинам на последнем этапе диагностического процесса.

Заключение

Внутрипеченочная локализация холангиокарциномы в связи с местным распространением и наличием отдаленных метастазов, в отличие от других ее форм, ввиду бессимптомного течения, низкой специфичности большинства диагностических методов и дефицита абсолютных диагностических критериев, ограничения терапевтических подходов и позднего ее выявления относится к опухолям с непредотвратимым летальным исходом. Сказанное определяет необходимость совершенствования диагностических подходов на ранних этапах ее возникновения и повышенной онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения, особенно при наличии у пациентов коморбидной

патологии. Выводы из сравнения текущих рекомендаций и клинического разбора могут нацелить и сконцентрировать усилия врачей на уточнение клинических рекомендаций и на дальнейшие исследования для улучшения диагностики ВПХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. В.В. Горбань – обзор литературных данных, касающихся диагностики и ведения больных с онкологическими заболеваниями гепатобилиарной системы, редактирование дизайна и текста статьи. Е.Н. Травенко – концепция статьи, сбор, анализ и интерпретация данных. В.А. Породенко – редактирование черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Contribution of authors. Gorban V.V. reviewed literary data regarding the diagnosis and conduct of patients with oncological diseases of the hepatobiliary system, edited the design and text of the article. Travenko E.N. proposed and developed the concept of an article, provided patients who formed the basis of a clinical case. Porodenko V.A. – editing draft of the manuscript with the introduction of a valuable remark of intellectual content. All authors gave the final consent to the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

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

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: 0000-0001-8665-6796; eLibrary SPIN: 6305-6187

Травенко Елена Николаевна – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. судебной медицины, ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: elenaschon@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7403-2521; eLibrary SPIN: 8748-3506

Породенко Валерий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. судебной медицины, ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: porodenko52@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6353-7380; eLibrary SPIN: 6685-8824

Поступила в редакцию: 13.03.2025

Поступила после рецензирования: 18.03.2025

Принята к публикации: 29.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Elena N. Travenko – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University. E-mail: elenaschon@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7403-2521; eLibrary SPIN: 8748-3506

Valery A. Porodenko – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Kuban State Medical University. E-mail: porodenko52@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6353-7380; eLibrary SPIN: 6685-8824

Received: 13.03.2025

Revised: 18.03.2025

Accepted: 29.03.2025



Обзор

Стволовые клетки в лечении диабета, возникшего на фоне хирургического лечения рака поджелудочной железы

В.Б. Калиберденко✉, Е.О. Воронцова, Э.В. Алустаева, Э.Р. Саматов, М.Т. Бондаренко, Э.Э. Арамян, М.С. Зинченко

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

✉vit_boris@mail.ru

Аннотация

Хирургическое лечение рака поджелудочной железы часто приводит к развитию сахарного диабета вследствие потери значительной массы функционирующей ткани поджелудочной железы. В настоящее время изучается возможность использования стволовых клеток (СК) для восстановления островкового аппарата поджелудочной железы и лечения сахарного диабета, возникшего в результате хирургического вмешательства по поводу рака поджелудочной железы. В обзоре рассмотрены различные источники СК, методы их выделения и дифференцировки в инсулин-продуцирующие клетки. Особое внимание уделено преимуществам и недостаткам алло- и ксенотрансплантации СК, а также перспективам стимуляции эндогенной пролиферации бета-клеток поджелудочной железы. Подчеркивается потенциал СК-терапии в улучшении гликемического контроля и снижении потребности в инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом после резекции поджелудочной железы, однако отмечается необходимость дальнейших исследований для оптимизации методов СК-терапии и оценки ее долгосрочной эффективности и безопасности в данной группе пациентов.

Ключевые слова: стволовые клетки, рак поджелудочной железы, панкреатогенный диабет, ксенотрансплантация, аллотрансплантация.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Воронцова Е.О., Алустаева Э.В., Саматов Э.Р., Бондаренко М.Т., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. Стволовые клетки в лечении диабета, возникшего на фоне хирургического лечения рака поджелудочной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 53–56. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00630

Review

Stem cells in the treatment of diabetes caused by surgical treatment of pancreatic cancer

Vitaly B. Kaliberdenko✉, Ekaterina O. Vorontsova, Ediye V. Alustaeva, Emil R. Samatov, Mikhail T. Bondarenko, Ernest E. Aramyan, Maksim S. Zinchenko

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

✉vit_boris@mail.ru

Abstract

Surgical treatment of pancreatic cancer often leads to the development of diabetes mellitus (DM) due to the loss of a significant mass of functioning pancreatic tissue. Currently, the possibility of using stem cells (SC) to restore the islet apparatus of the pancreas and treat diabetes resulting from surgery for pancreatic cancer is being studied. The review examines various sources of SC, methods of their isolation and differentiation into insulin-producing cells. Special attention is paid to the advantages and disadvantages of SC allo- and xenotransplantation, as well as the prospects for stimulating endogenous proliferation of pancreatic beta cells. The potential of SC therapy in improving glycemic control and reducing the need for insulin therapy in patients with diabetes after pancreatic resection is emphasized, however, further research is needed to optimize SC therapy methods and evaluate its long-term efficacy and safety in this group of patients.

Keywords: stem cells, pancreatic cancer, pancreatogenic diabetes, xenotransplantation, allotransplantation.

For citation: Kaliberdenko V.B., Vorontsova E.O., Alustaeva E.V., Samatov E.R., Bondarenko M.T., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. Stem cells in the treatment of diabetes caused by surgical treatment of pancreatic cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 53–56 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00630

Введение

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) часто требует комплексного подхода, включающего хирургию, химиотерапию и облучение. Резекция опухоли – может обеспечить лучшие шансы на выживание, однако она также может привести к развитию панкреатогенного сахарного диабета из-за утраты функциональной ткани поджелудочной железы (ПЖ) [1]. Панкреатогенный сахарный диабет считается вторичным и раз-

вивается на фоне различных заболеваний, затрагивающих экзокринную функцию ПЖ. К числу таких заболеваний относятся хронический панкреатит (76–79%), РПЖ (8–9%), наследственный гемохроматоз (7–8%), кистозный фиброз (4%) и панкреатэктомия (2%) [2]. Клинические проявления этого типа диабета могут напоминать как диабет 1-го типа, так и диабет 2-го типа и сопровождаются нарастающей гипергликемией, что вызывает значительные проблемы со здоровьем, вклю-

чая сердечно-сосудистые болезни, почечную недостаточность, кетоацидоз, нейро- и энцефалопатии, а также нарушения зрения, которые в некоторых случаях могут привести к полной слепоте. Поэтому восстановление бета-клеток в организме больного становится ключевым аспектом в лечении этой патологии [3].

На данный момент разработано несколько стратегий для достижения этой цели. Во-первых, трансплантация донорской ПЖ, радикальный метод, который из-за потенциальных осложнений и необходимости постоянного приема иммунодепрессантов используется не так часто. Во-вторых, пересадка цельных островков Лангерганса, распространенная в европейских странах, но ограниченная дефицитом донорских органов и сложностью их интеграции в ткань железы. Наконец, в-третьих, использование прогениторных клеток, которые могут быть перепрограммированы для секреции инсулина. Прогресс в области генной инженерии делает эту практику более актуальной и эффективной для восполнения функции ПЖ инсулиноподобными клетками, а также улучшает выживаемость пациентов и снижает риск осложнений, что увеличивает применение этого метода в лечении сахарного диабета [4].

Материалы и методы

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar.

Результаты и обсуждение

Патогенетическая связь рака поджелудочной железы с сахарным диабетом. РПЖ находится на 14-м месте в структуре онкологической нозологии в мире. По данным международной организации Global Cancer Observatory, РПЖ в 2023 г. впервые установлен у 496 тыс. человек, что составляет примерно 2,7% среди всех злокачественных новообразований. Смертность составляет около 466 тыс. больных, что ставит РПЖ на 7-е место среди причин смерти от онкологического заболевания среди обоих полов [5].

На данный момент в раннем выявлении РПЖ применяются следующие методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоУЗИ с биопсией, мультиспиральная компьютерная томография, однако они проводятся лишь пациентам, имеющим какие-либо клинические проявления. При обследовании пациентов, имеющих риски развития РПЖ, чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ колеблется от 75 до 89% и от 90 до 99% соответственно, однако УЗИ не дает возможности судить о злокачественности образования, эндоУЗИ является инвазивным методом обследования, из-за чего может быть рекомендовано только по строгим показаниям. Все перечисленные методы выявляют уже сформировавшийся рак, однако есть ряд исследований, в которых говорится о методах выявления предпосылок к развитию РПЖ [6]. М. Khan и соавт. в своем исследовании утверждают, что использование различных типов микроРНК, которые участвуют в развитии

РПЖ, возможно в качестве диагностических маркеров. Исследуемыми материалами служат панкреатический сок либо плазма крови. Согласно результатам исследований, у больных РПЖ отмечается гиперэкспрессия miR-376a, miR-301, miR-155, miR-21, miR-221 и miR-222, miR-196b, что позволяет выявить заболевание на раннем этапе [7].

Учитывая различные минусы нынешних методов диагностики для раннего выявления РПЖ, рядом исследователей предпринята попытка выделить клинико-анамнестические особенности течения РПЖ, которые сопутствуют ранним стадиям. По данным литературы, у 90% больных РПЖ на момент установки диагноза имеются общие симптомы интоксикации, примерно у 30% имеются проявления желтухи, 15% предъявляют жалобы на боль в области надчревя, а у 75% пациентов обнаруживается впервые выявленный сахарный диабет. Однако в ряде случаев данный диабет манифестирует уже после лечения РПЖ. На данный момент передовым методом терапии РПЖ является оперативное лечение, хоть оно и возможно лишь у 19%, так как радикальное хирургическое лечение невозможно на поздних стадиях заболевания [8]. Н. Beger и соавт. в своем исследовании установили, что совокупная частота манифестации сахарного диабета после панкреатодуоденальной резекции по поводу РПЖ составила 15,5%. Во время резекции ПЖ большая часть ее ткани удаляется, соответственно, уменьшается количество бета-клеток, ответственных за синтез инсулина. Повреждение островковых клеток наряду с онкологической интоксикацией и оперативным вмешательством запускают каскад реакций, негативно влияющих на состояние организма. Поэтому восполнение образовавшегося дефицита бета-клеток является перспективным направлением в лечении панкреатогенного диабета [9].

Стволовые клетки как основной материал для регенерации. В настоящее время стволовые клетки рассматриваются как перспективное направление в терапии широкого спектра заболеваний, основными из которых являются онкологические и генетические нозологии. В связи с этим выделение и последующая трансплантация стволовых клеток являются неотъемлемым компонентом данной терапевтической стратегии. Ключевыми источниками стволовых клеток являются ткани организма, содержащие унипотентные клетки: периферическая кровь и костный мозг, представляющие собой пул мультипотентных высокой гетерогенности клеток, а также плацента и пуповина, служащие источником мультипотентных стволовых клеток низкой степени гетерогенности [10].

К числу тканей, содержащих различные генерации унипотентных клеток, относятся жировая ткань, кожа и слизистые оболочки, которые отличаются не только достаточной концентрацией стволовых клеток, но и высокой доступностью получения. После забора донорского материала проводится фракционирование клеток для выделения целевых унипотентных клеток. Для достижения этой цели используют методы клеточной сортировки, такие

как проточная цитометрия, иммуномагнитная и ферментная сепарация [11]. Несмотря на то что периферические ткани характеризуются более высокой концентрацией стволовых клеток по сравнению с другими нишами, их типоспецифическая дифференцировка и наличие начальных признаков ткани-донора ограничивают их применение в терапии различных патологий [12].

Костный мозг является источником гетерогенной популяции клеток-предшественников, ключевыми из которых являются гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки. Непосредственное выделение этих клеток из костного мозга включает процедуру прямой аспирации содержимого подвздошной кости с последующим получением клеточной суспензии путем последовательного пропускания аспирата через иглы уменьшающегося диаметра. Дальнейшее разделение клеточных фракций основано на способности к быстрой адгезии и приобретению фибробластоподобной морфологии, характерной для мезенхимальных стволовых клеток [13]. Сложность проведения манипуляции и большое количество осложнений для донора способствовали усовершенствованию метода, характеризующегося мобилизацией клеток из периферической крови под воздействием искусственных цитокинов для появления большего пула клеток [14].

Стволовые клетки, выделенные из плаценты и пуповинной крови, представляют собой перспективный материал, так как они связаны с минимальным риском развития осложнений, обусловленных отторжением трансплантата и HLA-конфликтами между донором и реципиентом, что обусловлено отсутствием антигенных маркеров, ответственных за развитие этих осложнений. Широкое использование данных клеток также обусловлено возможностью длительного хранения с сохранением потенциала дифференцировки с помощью криотехнологий и антикоагулянтных систем [15]. Плацента является источником амниоцитов и мезенхимальных стволовых клеток, которые проявляют противовоспалительные, иммуномодулирующие и противofiброзные свойства, а также индуцируют ангиогенез и экспрессируют маркеры OCT-4, SOX-2, Nanog, которые обуславливают их плюрипотентный потенциал. Пуповинная кровь содержит гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки, которые, подобно клеткам плаценты, обладают плюрипотентностью и способны синтезировать цитокины, способствующие предотвращению отторжения при трансплантации [16]. Стабильность диплоидного кариотипа, экспрессия эмбриональных маркеров и высокая способность к пролиферации позволяют ES и EG клеткам, являющихся эмбриональным материалом, использоваться для регенерации множества тканей организма.

Возникновение сахарного диабета после хирургического лечения РПЖ связано как с вторичным повреждением островковых клеток при оперативном вмешательстве, так и с первичным поражением данных клеток карциномой. Полипотентные стволовые клетки представляют собой перспективный материал для тера-

пии таких повреждений островкового аппарата ПЖ. Обладая свойствами, сходными с эмбриональными стволовыми клетками, полипотентные стволовые клетки позволяют генерировать аутологичные, специфические для данной ткани клетки. Разработка методов формирования эндокринных островков *in vitro* предполагает разделение дифференцирующихся половых клеток с последующим преобразованием в кластеры, способствуя ускорению их развития. Кластеризация эндокринных клеток стимулирует их метаболическое созревание, в результате чего клетки реагируют на уровень глюкозы подобно зрелым инсулин-продуцирующим клеткам. Искусственная модуляция цитоскелета и создание благоприятного микроокружения может повысить эффективность инсулин-продуцирующих клеток [17].

Особенности использования стволовых бета-клеток. В настоящее время изучаются различные варианты замещения бета-клеток ПЖ, поврежденных развившейся карциномой, и ее последующим оперативным лечением [18].

Использование в данной терапевтической стратегии ксеногенных клеток свиньи обусловлено рядом факторов: высокая доступность материала с возможностью проведения широкого спектра экспериментальных испытаний, островки ПЖ свиньи регулируют уровень глюкозы в физиологическом для человека диапазоне, возможность генетической модификации свиней для повышения пригодности их островков к трансплантации человеку. Ограничивающим фактором является потенциальная иммунная реакция отторжения, обусловленная наличием у человека антител к сахариду Gal, экспрессируемому на поверхности клеток низших млекопитающих [19].

На сегодняшний день наиболее благоприятным методом является трансплантация аллогенных бета-клеток от взрослого человека, включающая пересадку целой ПЖ или ее отдельных островков. Однако данные процедуры сопряжены с рядом сложностей, основными из которых являются необходимость проведения сложного инвазивного вмешательства и пожизненной иммуносупрессивной терапии, а также проблемы, связанные с доступностью донорского материала [20]. Бета-клетки ПЖ представляют собой популяцию с низкой пролиферативной активностью, экспансия которой происходит в неонатальном периоде и постепенно снижается в раннем детстве. В связи с этим дополнительным механизмом будет являться воздействие на пролиферацию сохранившихся бета-клеток. Однако их пролиферативная способность может быть увеличена при определенных состояниях и внешних воздействиях. Доказано, что масса бета-клеток увеличивается при беременности, развитии ожирения или появления инсулинорезистентности [21].

Идентифицированы ряд цитокинов, способствующих увеличению пролиферации инсулин-продуцирующих клеток. Химические ингибиторы TGF- β -сигналов способствуют снижению активности тирозинфосфоррегу-

лиремых киназ, что является пусковым механизмом к бета-пролиферации. Кроме того, существует ряд методов, обусловленных трансдифференцировкой клеток, не связанных с продукцией инсулина, в инсулинпродуцирующие клетки. Среди них ключевую роль играют альфа-клетки и клетки экзокринной и дуктальной части ПЖ, которые при комбинации трех факторов транскрипции (PDX1, NGN3, MAFA) способствуют активной дифференцировке в бета-подобные клетки [22].

Выводы

Стволовые клетки представляют собой перспективное направление в лечении диабета, вызванного хирургическим лечением РПЖ. Поскольку резекция ПЖ приводит к утрате инсулин-продуцирующих клеток, использование стволовых клеток позитивно влияет на их функции и улучшает уровень контроля гликемии. Эмпирические данные свидетельствуют о способности стволовых клеток дифференцироваться в бета-клетки, что создает новые возможности для регенеративной терапии. На данный момент клинические исследования находятся на начальных стадиях, однако потенциал

стволовых клеток в регенерации эндокринной функции ПЖ может существенно изменить стратегию лечения диабета, ассоциированного с онкологическими заболеваниями. Несмотря на многообещающие перспективы, необходимо учитывать этические аспекты, а также вопросы эффективности и безопасности предлагаемых методов. Ключевым фактором является разработка стандартов по безопасному внедрению методов стволовых клеток в клиническую практику с целью устранения заболевания, а также уменьшения негативного воздействия диабета после хирургического вмешательства. В перспективе данные технологии могут стать важным дополнением к существующим стратегиям лечения, обеспечивая комплексный подход к восстановлению здоровья пациентов, перенесших оперативное лечение РПЖ.

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

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Воронцова Екатерина Олеговна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: katerina.vorontsova2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7270-7239

Алюстаева Эдие Воитовна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vip.alyustaeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-8623-997X

Саматов Эмиль Рустамович – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: asanfeo87@mail.ru; ORCID: 0009-0009-9385-231X

Бондаренко Михаил Тимофеевич – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: mikh356@bk.ru; ORCID: 0009-0006-8453-6284

Арамян Эрнест Эдуардович – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: aramyan-erik@mail.ru ORCID: 0000-0002-4130-4778

Зинченко Максим Сергеевич – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Поступила в редакцию: 08.04.2025

Поступила после рецензирования: 16.04.2025

Принята к публикации: 24.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Ekaterina O. Vorontsova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: katerina.vorontsova2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7270-7239

Ediye V. Alustaeva – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vip.alyustaeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-8623-997X

Emil R. Samatov – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: asanfeo87@mail.ru; ORCID: 0009-0009-9385-231X

Mikhail T. Bondarenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: mikh356@bk.ru; ORCID: 0009-0006-8453-6284

Ernest E. Aramyan – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

Maksim S. Zinchenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Received: 08.04.2025

Revised: 16.04.2025

Accepted: 24.04.2025



Самоконтроль гликемии – важный компонент эффективного управления сахарным диабетом

Е.В. Бирюкова^{1✉}, И.В. Соловьева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

✉lena@obsudim.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний. При недостаточно эффективном лечении СД может существенно ухудшить качество жизни пациентов из-за развития диабетических системных сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти. Снижения риска развития диабетических осложнений и смертности можно добиться только многофакторным управлением заболеванием. Подчеркнуто, что СД является хроническим заболеванием, его лечение представляет длительный, пожизненный процесс, в котором должен участвовать не только врач, но и сам пациент. Обсуждается выбор индивидуальных целей лечения заболевания, методы контроля гликемии. В статье представлено современное понимание самоконтроля гликемии (СКГ), раскрыты его преимущества в управлении СД. Применение СКГ позволяет врачу объективно оценить эффективность назначенного лечения, а пациентам – быть активными участниками процесса терапии. Приведены данные клинических исследований по оценке эффективности СКГ. Рассматривается роль СКГ в профилактике гипогликемий. Тщательный СКГ позволяет избежать резких колебаний уровня глюкозы в крови, своевременно выявлять гипогликемии. Уделено внимание рекомендуемой частоте СКГ в зависимости от сахароснижающей терапии. Затронуты вопросы выбора глюкометра. Важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности, удобство и простота использования. Благодаря совершенствованию технологий, повышающих точность измерений глюкозы крови, процедура СКГ упрощается, что способствует повышению эффективности сахароснижающей терапии и приверженности к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, распространенность, гипергликемия, гипогликемия, самоконтроль гликемии, глюкометры.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Самоконтроль гликемии – важный компонент эффективного управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 57–66. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00631

Self-monitoring of blood glucose is an important component of effective diabetes mellitus control

Elena V. Biryukova^{1✉}, Inna V. Solovyova^{1,2}

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia;

² Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

✉lena@obsudim.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) falls into the category of socially significant non-communicable diseases. When ineffectively treated, DM can considerably worsen the patients' quality of life due to the development of systemic vascular complications leading to disability and early death. Reduction of the risk of diabetic complications and mortality can only be achieved through multifaceted disease management. It is emphasized that DM is a chronic disease, and DM treatment represents the long-term, lifelong process that should involve both the physician and the patient him/herself. Selection of individual treatment targets and methods of glycemic control are discussed. The paper presents current understanding of blood glucose self-monitoring (SMBG), discloses its benefits in terms of DM control. The use of SMBG allows the physician to objectively assess the efficacy of the treatment prescribed and allows patients to become active contributors to the treatment process. The data are provided of the clinical trials focused on assessing the SMBG effectiveness. The role of SMBG in prevention of hypoglycemia is considered. Thorough SMBG makes it possible to prevent sharp blood glucose level fluctuations and to timely detect hypoglycemia. Attention is paid to the recommended SMBG rate depending on hypoglycemic therapy. The issues of glucose meter selection are considered. An important criterion for choosing the glucose meter is compliance with accuracy standards, convenience and ease of use. With advancement in technology improving blood glucose level measurement, the SMBG procedure becomes easier, which contributes to improvement of the hypoglycemic therapy efficacy and adherence to treatment.

Keywords: diabetes mellitus, prevalence, hyperglycemia, hypoglycemia, self-monitoring of blood glucose, glucose meters.

For citation: For citation: Biryukova E.V., Solovyova I.V. Self-monitoring of blood glucose is an important component of effective diabetes mellitus control. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 57–66 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00631

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний, распространенных по всему миру. Согласно информации, предоставленной Международной федерацией диабета (МФД) в 2024 г., 589 млн взрослых людей в возрасте от 20 до 79 лет живут с диагнозом СД, что соответствует 11,1% от общей численности населения мира в указанной возрастной категории. По прогнозам, к 2050 г. это

число может вырасти до 853 млн человек, что составит 13% населения планеты [1].

Доминирует численность пациентов, страдающих СД 2-го типа (СД 2) [2]. Причем 635 млн взрослых в возрасте 20–79 лет живут с нарушенной толерантностью к глюкозе (12%) [1]. Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД 2, ежегодно от 5 до 10% случаев предиа-

бета переходят в СД 2 [3]. Существенное увеличение числа пациентов, страдающих СД 2, главным образом обусловлено избыточной массой тела или ожирением, накоплением висцерального жира, а также недостаточной физической активностью [4]. Результаты исследования NATION показали, что число людей с предиабетом и СД 2 возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ) [5]. В частности, среди лиц с ИМТ менее 25 кг/м² распространенность СД 2 и предиабета составила 1,1 и 7,4% соответственно. У лиц с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) распространенность СД 2 достигла 3,9%, а предиабета – 18,6%. В группе людей с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и выше) СД 2 был выявлен у 12% участников, а предиабет – у 33,1%. Важно отметить, что половые различия в распространенности нарушений углеводного обмена не наблюдались.

Таблица 1. Факторы риска развития СД 2 <i>Table 1. T2D risk factors</i>
Возраст ≥45 лет
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ≥25 кг/м ²)
Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2)
Привычно низкая физическая активность
Нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе
Артериальная гипертензия (≥140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия)
Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ≤0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥2,82 ммоль/л
Синдром поликистозных яичников
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний

Наряду с избыточной массой тела / ожирением большое значение имеют и другие факторы риска развития СД 2, представленные в табл. 1 [6].

При недостаточно эффективном лечении СД может существенно ухудшиться качество жизни пациентов из-за развития системных сосудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей), приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти [6, 7]. СД является основной причиной слепоты, хронической болезни почек, инсульта, ампутаций нижних конечностей и смертности от ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [8, 9]. По данным МФД в 2024 г. более 3,4 млн человек скончались вследствие СД, что составляет 9,3% от общего числа смертей в мире [1]. Велик и экономический урон, наносимый хроническими диабетическими осложнениями: СД является причиной не менее 12% мировых расходов на здравоохранение [10]. Развитие диабетических системных осложнений в среднем увеличивает затраты на лечение в 3–10 раз, предотвращение данных осложнений представляет собой значимую цель современной медицины [11].

Хроническая гипергликемия является основной причиной развития и прогрессирования сосудистых ослож-

нений при СД. Несмотря на наличие обширных научных данных, демонстрирующих важность тщательного контроля уровня глюкозы в крови, задача обеспечения адекватного метаболического контроля и предупреждения хронических осложнений диабета не теряет своей остроты и требует решения [2, 12]. Согласно крупному метаанализу 24 исследований (n=369,251) только 42,8% пациентов с СД 2 (95% доверительный интервал 38,1–47,5) имели целевой контроль гликемии [13].

Гипергликемия, как ключевой фактор в развитии диабетических осложнений, требует эффективного лечения с достижением целевых метаболических показателей сразу после выявления СД. Идея «метаболической памяти», также известная как «эффект наследия», свидетельствует о сохранении эффекта влияния предшествующего гликемического контроля (первичного хорошего или неудовлетворительного метаболического контроля) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [14]. Создание хорошей «метаболической памяти» предполагает раннее интенсивное лечение гипергликемии, направленное на нормализацию метаболического контроля, что помогает отсрочить развитие диабетических системных осложнений.

Феномен «эффекта наследия» был продемонстрирован в исследовании DCCT (Diabetes Complications and Control Trial): интенсивный контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня HbA_{1c} на каждый 1% сопровождалось достоверным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений на 44% у пациентов с СД 1-го типа (СД 1) [15]. Исследование UKPDS показало, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 интенсивный контроль гликемии на протяжении 7,5 года и снижение на 1% уровня HbA_{1c} статистически значимо уменьшили риск развития микрососудистых осложнений на 37%. Кроме того, наблюдалось снижение риска инфаркта миокарда на 14%, инсульта головного мозга на 12%, ампутаций нижних конечностей на 43% и летального исхода, обусловленного диабетом, на 21% [16]. Раннее интенсивное лечение СД, направленное на достижение целевых показателей гликемии, существенно превосходит эффекты позднего достижения компенсации углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительных показателей гликемии [14, 17].

Место самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета

Лечение СД – это многокомпонентный процесс, включающий несколько взаимосвязанных элементов и требующий постоянного сотрудничества врача и больного для достижения и удержания целевых показателей глюкозы в крови (рис. 1). СД является хроническим заболеванием, его лечение представляет длительный, пожизненный процесс, в котором должен участвовать не только врач, но и сам пациент. В процессе лечения заболевания ключевую роль играют не только немедикаментозные и медикаментозные подходы, но и терапевтическое обучение больных, самоконтроль глике-

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}^{1,2}
 Table 2. Algorithm for personalized HbA_{1c} selection

Клиническая характеристика/риски	Категории пациентов					
	Молодой возраст	Средний/пожилой возраст ⁵	Пожилой/старческий возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ ³ /или риска тяжелой гипогликемии ⁴	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						
¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным. ² Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT: до 6%. ³ Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой). ⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек III–V стадий, деменция.						

мии (СКГ) как важные элементы лечения, сопровождающие пациента на протяжении всего периода заболевания [18]. Успех проводимого лечения всецело зависит от того, насколько больной СД может грамотно управлять своим заболеванием, что возможно при наличии медицинских знаний о нем и высоком уровне мотивации в достижении целевых показателей гликемии.

Все международные руководства акцентируют внимание на значимости поддержания оптимального уровня глюкозы в крови и регулярного СКГ у пациентов с СД. Это особенно актуально для пациентов, использующих инсулин и принимающих пероральные сахароснижающие средства, способные спровоцировать гипогликемию [6, 19, 20]. В выпуске 12 (2025 г.) «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом» подчеркивается важность выбора индивидуальных целей лечения в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 2) [6]. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA_{1c} менее 7,0%.

Методы контроля уровня гликемии включают СКГ и непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), которые не следует рассматривать как конкурирующие технологии. В реальной клинической практике необходимо использовать достоинства каждого метода для лучшего управления СД [21]. СКГ с помощью глюкометра продолжает оставаться необходимым при использовании НМГ [19].

Со времен открытия инсулина СКГ является одним из значимых достижений в области лечения СД [22]. Современное понимание СКГ подразумевает определен-

ную кратность регулярных измерений концентрации глюкозы крови и представляет собой важный ориентир, используемый врачом и пациентом для оценки результата сахароснижающей терапии и внесения необходимых корректив в план лечения. Регулярное обучение пациентов с СД является неотъемлемой частью терапевтического процесса и необходимо для эффективного СКГ. В процессе обучения приобретаются практические навыки, которые имеют решающее значение для СКГ [23].

Результаты масштабных клинических исследований в области СД однозначно показывают: поддержание оптимального уровня глюкозы в крови играет ключевую роль в предотвращении или существенном замедлении развития и ухудшения хронических диабетических осложнений [15, 16, 24]. Достижение наилучшего гликемического контроля у пациентов с СД 1 возможно при использовании интенсифицированной (базис-болюсной) инсулинотерапии, предполагающей многократные инъекции или непрерывную подкожную инфузию инсулина. Для адекватной коррекции дозы инсулина до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля необходимо учитывать результаты СКГ или НМГ в течение дня, а также количество углеводов, потребляемых с пищей, и другие факторы, влияющие на уровень глюкозы в крови. Обратимся к итогам ключевого исследования DCCT – первого масштабного продолжительного рандомизированного исследования с участием больных СД 1 [15]. Это исследование заложило основу современных подходов к лечению СД 1, подчеркнув преимущества частого СКГ в сочетании с коррекцией доз инсулина в режиме многократных инъекций для достижения индивидуальных гликемических целей по сравнению с традиционной

Таблица 3. Противопоказания и меры предосторожности при ФА Table 3. Contraindications and safety measures in FA	
Временные противопоказания к ФА	Осторожность и дифференцированный подход к выбору вида ФА
<ul style="list-style-type: none">• Уровень ГП>13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или >16 ммоль/л, даже без кетонурии (в условиях дефицита инсулина ФА будет усиливать гипергликемию);• гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазерной коагуляции сетчатки или витрэктомии;• неконтролируемая артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца (по согласованию с кардиологом)	<ul style="list-style-type: none">• При занятиях видами спорта, при которых трудно купировать гипогликемию (подводное плавание, дельтапланеризм, серфинг и т.д.);• нарушении распознавания гипогликемии;• дистальной нейропатии с потерей чувствительности и вегетативной нейропатии (ортостатическая гипотензия);• нефропатии (возможность повышения АД);• непролиферативной (возможность повышения АД), препролиферативной (противопоказана ФА с резким повышением АД, бокс, ФА высокой интенсивности и продолжительности) и пролиферативной ДР (то же плюс бег, поднятие тяжестей, аэробика; ФА с вероятностью травмы глаза или головы мячом, шайбой и т.д.)
Примечание. ГП – глюкоза плазмы, ДР – диабетическая ретинопатия, АД – артериальное давление.	

инсулинотерапией (1–2 инъекции в сутки) и измерением глюкозы 1 раз в день. Исследование убедительно показало, что интенсивная инсулинотерапия, основанная на регулярном СКГ и индивидуальной коррекции доз инсулина, позволяет достичь уровня глюкозы в крови, близкого к норме. Это, в свою очередь, привело к значительному снижению риска развития и прогрессирования диабетических осложнений.

Эффективность инсулинотерапии связана с обязательным СКГ при СД 2. В частности, в масштабном исследовании ORIGIN титрация дозы базального инсулина гларгин-100 осуществлялась с помощью доступного алгоритма на основании СКГ, что позволило достигнуть целевого гликемического контроля при высокой безопасности проводимой инсулинотерапии [26].

Согласно результатам других исследований, уровень HbA_{1c} начинает значимо улучшаться, как только пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии [27–31]. В ретроспективном исследовании ROSSO (Retrospective Study Self Monitoring of Blood Glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes) анализу были подвергнуты данные 3268 пациентов с СД 2 за период 6,5 года, предшествующих исследованию. Среди включенных 1479 пациентов проводили СКГ, в то время как остальные его не выполняли. Как оказалось, в группе СКГ снижался на 32% риск развития диабетических осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта, ампутаций, слепоты, необходимости гемодиализа), а риск смерти от СД 2 – на 51%. Результаты ROSSO также свидетельствуют, что СКГ способствует увеличению продолжительности жизни, и что немаловажно, улучшению качества жизни пациентов с СД 2, независимо от характера использованной фармакотерапии [32]. Именно поэтому врачи должны уделять особое внимание СКГ.

СКГ позволяет пациентам получать и использовать информацию о показателях гликемии в повседневной жизни. Регулярные занятия спортом и поддержание двигательной активности – важная составляющая здорового образа жизни, способствующая улучшению его качества. Пациентам с СД необходимо знать о вероятных изменениях глюкозы в крови во время занятий спортом и любой двигательной активности. Однако,

особенно при СД 1, физическая активность может провоцировать гипогликемию в процессе и после тренировок, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с физической нагрузкой [19, 33]. Регулярный СКГ или НМГ позволяет пациентам с СД, владеющим методами профилактики гипогликемий, воплощать в повседневной жизни любые виды физической активности (ФА), в том числе занятия спортом, и избежать гипогликемий с учетом следующих противопоказаний и мер предосторожности [6] (табл. 3).

СКГ дает возможность оценить индивидуальную реакцию организма на различные типы физических нагрузок и повысить заинтересованность пациентов в регулярных занятиях. Для обеспечения безопасности при выполнении физических упражнений всем пациентам необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, особенно тем, кто получает инсулин или пероральные препараты, стимулирующие выработку инсулина. Измерение уровня глюкозы обязательно перед тренировками, временным ограничением для которых служит уровень глюкозы в плазме крови выше 13,0 ммоль/л в сочетании с кетонами в моче или 16 ммоль/л (даже при отсутствии кетонов).

Хотя регулярная ФА не является методом сахароснижающей терапии при СД 1, при СД 2 физические нагрузки способствуют достижению целевых уровней гликемии, похудению, помогают улучшить чувствительность тканей к инсулину, показатели липидного профиля крови. В настоящее время модификация образа жизни рекомендуется в качестве 1-й линии лечения СД 2, что достигается повышением физической активности и ограничением калорийности рациона [33, 34].

Показано, что СКГ повышает результат программ модификации образа жизни по коррекции образа жизни. В ретроспективном исследовании, проведенном S. Tomah и соавт., были представлены интересные данные, полученные в результате анализа программы по изменению образа жизни (Why WAIT, продолжительность 12 нед). Участникам программы (средний возраст 57±9 лет, продолжительность СД 2 10±8 лет, ИМТ 36±6 кг/м², уровень HbA_{1c} 7,8±1,4%, 45% на инсулинотерапии) рекомендовалось ежедневно проводить СКГ с использованием глюкометра. Измерения глюкозы следовало вы-

Таблица 4. Сахароснижающие препараты и риск гипогликемий
Table 4. Hypoglycemic drugs and the risk of hypoglycemia

Высокий риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Препараты сульфонилмочевины • Метглиниды • Инсулин 	<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • Тиазолидиндионы • Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 • Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 • Двойные агонисты рецепторов глюкозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1 • Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

полнять перед каждым приемом пищи, перед отходом ко сну, до и после физических упражнений, через 2 ч после еды, а также при подозрении на гипо- или гипергликемию [35]. В зависимости от частоты СКГ, проводимого пациентами с СД 2 в течение периода наблюдения, участники были разделены на три группы (по тертилям частоты СКГ). Средняя частота СКГ составила 2,3 (1,1–2,9) раза в сутки в группе нижнего тертиля, 3,4 (3,0–3,9) раза в сутки в группе среднего тертиля и 5 (4,0–7,7) раз в сутки в группе верхнего тертиля. Исходные средние значения массы тела пациентов составили 107,6±20,3 кг в группе нижнего тертиля частоты СКГ, 107,4±19,2 кг в группе среднего тертиля и 107,4±24 кг в группе верхнего тертиля. Исходные значения HbA_{1c} составили 7,5%±1,0%, 8,0%±1,5% и 8,0%±1,6% соответственно для тех же групп. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, расе, продолжительности диабета, использованию инсулина, уровню HbA_{1c}, ИМТ.

После 12 нед наблюдения лица, практиковавшие частый СКГ, продемонстрировали существенно большее снижение массы тела, чем участники с менее регулярным мониторингом гликемии. В частности, группа, находившаяся в верхнем тертиле по частоте СКГ, достигла среднего уменьшения массы тела на 10,4 кг (в диапазоне от -7,6 до -14,4 кг). Для сравнения, в среднем и нижнем тертилях этот показатель составил 8,3 кг (от -5,2 до -12,2 кг) и 6,9 кг (от -4,2 до -8,9 кг) соответственно ($p=0,018$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике ИМТ. В зависимости от тертиля частоты СКГ, изменения ИМТ составили -3,9 кг/м² (от -2,8 до -4,9 кг/м²), -2,7 кг/м² (от -1,6 до -3,9 кг/м²) и -2,5 кг/м² (от -1,5 до 3,3 кг/м²) ($p=0,012$). Более высокая частота тестирования уровня глюкозы была связана со значительно лучшей динамикой HbA_{1c}, отмеченной в конце исследования. В группе с наиболее частым СКГ снижение HbA_{1c} составило -1,25% (от -0,6 до -3,1%), тогда как в среднем и нижнем тертилях эти значения были равны -0,8% (от -0,3 до -2%) и -0,5% (от -0,2 до -1,2%) соответственно ($p=0,048$) [35].

У многих пациентов с СД одной из ключевых причин отсутствия достижения целевых показателей гликемии является недостаточный контроль уровня глюкозы в крови. К сожалению, довольно часто пациенты не следуют предписаниям врача в полной мере. Это касается не только соблюдения диетических ограничений, необходимого уровня ФА, но и регулярного СКГ. Например, в исследовании, проведенном M.V. Hansen и соавт., было установлено, что только 39% больных СД 1 ежедневно

проводили СКГ, 20% делали это несколько раз в неделю, 17% – один-два раза в неделю, а 24% – реже одного раза в неделю [36]. По данным S.A. Farhan и соавт. только каждый пятый пациент с СД 2 осуществлял измерение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи, 16% проводили СКГ только при плохом самочувствии, а 14% – при клинических симптомах гипогликемии [37].

У пациентов с СД уровень глюкозы крови подвержен колебаниям под воздействием различных факторов, которые могут приводить как к повышению, так и к снижению гликемии. Физические нагрузки, стрессовые ситуации, употребление алкоголя, вирусные заболевания, обострения хронических болезней, а также прием определенных лекарственных препаратов, таких как глюкокортикоиды, – лишь некоторые из них. Важно отметить, что проведение СКГ позволяет вовремя выявлять факторы, влияющие на изменение уровня глюкозы, и своевременно корректировать лечение.

Гипогликемические состояния – частое явление при СД 1; различные исследования показывают, что при СД 1 в среднем наблюдается от 0,5 до 5 тяжелых гипогликемических событий ежегодно [15, 38]. Реже гипогликемии встречаются при СД 2. Вместе с тем частота гипогликемий при СД 2 возрастает с увеличением длительности заболевания [39, 40]. Проводя сахароснижающую терапию у пациентов с СД 2, всегда следует помнить о риске гипогликемий, который могут увеличивать некоторые препараты, вместе с тем есть группы препаратов, преимуществом которых является низкий риск гипогликемий (табл. 4).

Опаснейшим исходом гипогликемии являются негативные сердечно-сосудистые события, обусловленные множеством патофизиологических механизмов. В ответ на падение уровня глюкозы в крови происходит активация симпатической и контринсулярной системы, сопровождающаяся выбросом значительного количества катехоламинов и других гормонов, что провоцирует сбой в гемодинамике, электрической стабильности сердца и процессах реполяризации, вызывает вазоконстрикцию, прокоагулянтное состояние, ухудшает реологию крови, увеличивает потребность миокарда в кислороде. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока, провоцировать ишемию миокарда и мозга, вызывая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность или инсульт; имеются данные, подтверждающие связь между гипогликемией и сердечными аритмиями, которые потенциально предрасполагают к внезапной смерти [41].

Таблица 5. Рекомендуемая частота СКГ гликемии при СД 2 (без осложнений¹)
Table 5. Rate of SMBG recommended to patients with T2D (uncomplicated¹)

Показатель	Частота обследования
• В дебюте заболевания • При недостижении целевых уровней гликемического контроля	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью) ²
В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии	
• На интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью) ²
• На пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и/или базальном инсулине	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю ² ; возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии
• На готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю ²
• На диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток
¹ При наличии признаков осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально. ² Дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).	

Разнообразные факторы и состояния способны спровоцировать гипогликемию. Как уже отмечалось, случаи гипогликемии чаще наблюдаются у больных на инсулинотерапии или получающих секретагоги. В их число входят также усиленные/продолжительные или нестандартные физические нагрузки, употребление алкоголя, несистематическое питание с пропусками еды или с малым количеством углеводов, а также рвота, синдром мальабсорбции. Дополнительными факторами риска выступают пожилой возраст и расстройства когнитивных функций, почечная и печеночная недостаточность, длительность СД, автономная нейропатия, ранее перенесенные эпизоды гипогликемии, ухудшение способности распознавать гипогликемию.

Частые эпизоды гипогликемии вызывают постепенное истощение контррегуляторных защитных механизмов, что приводит к утрате способности распознавать привычные симптомы этого опасного состояния и повышает риск тяжелой гипогликемии. Как показало исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), перенесенная тяжелая гипогликемия в четыре раза увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, причем этот фактор оказывается более значимым, чем возраст, уровень гликированного гемоглобина, нарушение липидного обмена [41].

СКГ дает возможность оперативно обнаружить состояние гипогликемии и, как следствие, вовремя принять меры для его устранения. Систематическое самостоятельное измерение уровня глюкозы в крови помогает выявлять и скрытые случаи (бессимптомные) гипогликемии. Это особенно важно для пациентов, имеющих проблемы с ощущением гипогликемии, вызванные нарушениями в работе контррегуляторных механизмов и ослаблением симпатoadреналовой реакции в ответ на гипогликемию. Потеря чувствительности к гипогликемии встречается у 20–25% пациентов с СД 1 и у 10% с СД 2 на инсу-

линотерапии; причем нарушение распознавания гипогликемии у пациентов с СД связано с шестикратным увеличением риска тяжелой гипогликемии, страхом гипогликемии и когнитивной дисфункцией [42, 43].

Как было отмечено ранее, для создания благоприятной «метаболической памяти» и предотвращения развития сосудистых осложнений крайне важно поддерживать целевые уровни гликемии с момента диагностики; значение гликемического контроля на ранних стадиях СД для развития осложнений становится заметным лишь спустя продолжительное время [14]. Интересные данные представлены в ретроспективном исследовании Н.К. Sia и соавт., которое вовлекло 4987 пациентов с впервые выявленным СД 2 (средний возраст 56,2±11,5 года, 51,9% – мужчины). Участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия регулярного СКГ с момента начала сахароснижающей терапии: группа с ранним СКГ («+») и группа без раннего СКГ («-»). Результаты показали, что в реальной клинической практике систематическое проведение измерений уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра ассоциировалось с улучшением гликемического контроля. При этом данный эффект наблюдался вне зависимости от типа применяемой сахароснижающей терапии, будь то метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 или препараты, стимулирующие секрецию инсулина. У пациентов, регулярно выполнявших СКГ (группа СКГ «+»), наблюдался более низкий уровень HbA_{1c} в сопоставлении с теми, кто не осуществлял подобный мониторинг глюкозы в крови. Наибольшее расхождение в значениях достигало 0,55% по прошествии 3 мес, что сохранялось и в дальнейшем: через 6 и 12 мес различие составляло 0,45% в обоих случаях [44]. Таким образом, регулярный СКГ помогает улучшить эффект сахароснижающей терапии с момента диагностики заболевания.

Рекомендуемая частота самоконтроля гликемии

Важно обсудить с пациентом индивидуальные целевые значения основных показателей гликемического контроля и частоту проведения СКГ, что представлено в действующих рекомендациях. Однако на практике значительное число пациентов с СД нерегулярно отслеживают уровень глюкозы в крови, ограничиваясь, как правило, измерением показателя натощак. Исследование, проведенное Y. Qi и соавт., выявило, что более половины (54,1%) пациентов не осведомлены о рекомендуемой частоте СКГ, а большинство (67,62 и 95,08%) не имеют четкого представления о целевых значениях глюкозы натощак и через два часа после приема пищи [45].

Рекомендуемая частота СКГ в зависимости от типа СД отражена в международных и национальных руководствах по лечению СД. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, больным СД 1 без осложнений СКГ необходимо проводить не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью); при наличии признаков осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально [6]. СКГ при СД 2 в дебюте заболевания, а также при недостижении целевых уровней гликемического контроля необходимо осуществлять ежедневно несколько раз; в дальнейшем его частота определяется видом сахароснижающей терапии (табл. 5).

Надо сказать, что рекомендации по частоте СКГ при СД 2 могут быть распространены и на больных с другими специфическими типами СД.

Использование СКГ дает врачу возможность определить, насколько эффективна назначенная немедикаментозная и медикаментозная терапия. Пациенты, в свою очередь, получают возможность принимать активное участие в процессе своего лечения, что ведет к большей осознанности и приверженности плану лечения, предложенному врачом, а также повышает их личную ответственность за достигнутые результаты.

Не стоит думать, что сам по себе СКГ улучшит показатели гликемии. Положительный результат достигается, когда пациент с СД, обладающий необходимыми знаниями, использует данные СКГ для принятия обдуманных решений в своей повседневной жизни [46, 47]. Активное участие больного в этом процессе подразумевает способность сопоставлять собственные показатели уровня глюкозы в крови с индивидуальными целевыми значениями, находить взаимосвязи между образом жизни (повседневной активностью, физической нагрузкой, пищевым рационом), терапией и текущими показателями глюкозы. Это также требует тщательного анализа факторов, мешающих достижению оптимального контроля гликемии, и определения причин отклонений уровня глюкозы в крови от целевых значений.

Пациенты с СД часто сталкиваются с трудностями в соблюдении рекомендаций по изменению рациона питания. СКГ дает наглядное представление о том, как

различные продукты влияют на уровень гликемии после еды. Это позволяет оперативно корректировать рацион, обеспечивая сбалансированное питание, что, несомненно, способствует более эффективному лечению. Однако, чтобы в полной мере использовать преимущества СКГ, пациентам с СД необходимо систематическое обучение, которое поможет им правильно применять методы СКГ и анализировать полученные данные для оптимизации терапии. Только так можно добиться значимых улучшений в управлении СД [47].

Возможности и преимущества современных глюкометров

Со временем подходы к мониторингу глюкозы в крови заметно изменились, обогатившись передовыми технологиями. Появление современных глюкометров для индивидуального пользования, характеризующихся простотой и удобством применения, значительно увеличило число пациентов с СД, способных самостоятельно отслеживать концентрацию глюкозы в крови. В настоящее время для СКГ рекомендуется применять персональные глюкометры, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, с функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови медицинским специалистам, родственникам или в установленное на смартфон пациента специальное приложение для использования при дистанционном наблюдении. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности, что позволяет повысить эффективность и безопасность сахароснижающей терапии [6].

Один из современных глюкометров, соответствующий всем требованиям, предъявляемым к приборам индивидуального использования, – глюкометр Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One), который показал высокую точность как в лабораторных, так и клинических условиях. Умная система Contour™ Plus One состоит из 4 компонентов: тест-полоска, глюкометр, мобильное приложение и облачное хранилище данных (рис. 2). Благодаря интеграции глюкометра с бесплатным мобильным приложением (доступно для скачивания в онлайн-магазинах приложений) значительно расширяются возможности управления СД со стороны пациента и взаимодействия с врачом.

Высокая точность определения концентрации глюкозы в крови в сочетании с удобством использования данного глюкометра и другими передовыми решениями способствует формированию позитивного отношения пациентов к СКГ. Это позволяет избежать ошибочных действий в терапии, например неверной дозировки инсулина, и, как следствие, достичь оптимальных показателей контроля гликемии.

При выборе глюкометра следует учитывать несколько ключевых аспектов: не только его соответствие современным требованиям к точности, но и интуитивно простой и понятный интерфейс, удобство применения, легкость получения результата пациентами, экономичность. Данные критерии гарантируют беспро-

Рис. 1. Лечение СД – многокомпонентный процесс.

Fig. 1. DM treatment is a multifaceted process.



Рис. 2. Основные компоненты системы Контур Плюс Уан.

Fig. 2. Contour Plus One system major component.

Интеграция с мобильным приложением
CONTOUR™ DIABETES (КОНТУР ДИАБИТИС)

Умная система состоит из четырех
компонентов:



РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

блемное проведение измерения уровня глюкозы в крови пациентами всех возрастных групп.

Технология нанесения образца крови «Второй шанс» позволяет пациентам повторно наносить кровь на ту же самую тест-полоску, если первоначального образца было недостаточно, и измерить уровень глюкозы в крови. Повторное нанесение возможно в течение минуты, при этом нет необходимости дополнительного прокола пальца. Это особенно важно для лиц с СД, в частности для пациентов старшего возраста. Удобство использования прибора также заключается в быстром времени измерения уровня глюкозы в крови – всего 5 с,

что является критически важным при развитии гипогликемии.

Глюкометр оборудован световым индикатором в области порта для тест-полосок, использующим цветовую схему, аналогичную светофору – функция «Умная подсветка», которая предоставляет мгновенную обратную связь, сигнализируя цветом об уровне глюкозы, и позволяет пользоваться глюкометром при различном освещении. Это помогает пользователю визуально оценивать результаты измерения: зеленый цвет указывает на то, что уровень глюкозы в крови находится в пределах нормы, желтый и красный цвета – о повышенном

или пониженном уровне глюкозы соответственно.

Устройство способно автоматически устанавливать связь с бесплатным мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes) и последующей загрузкой всех показателей измерений глюкозы в электронный дневник – расширенную цифровую версию дневника самоконтроля. Для пациентов с СД это открывает доступ к широким возможностям сбора и анализа информации, поскольку все важные для управления уровнем глюкозы данные фиксируются в электронном дневнике, позволяя пользователям более эффективно отслеживать уровень глюкозы в крови (например, указывая пометки «до еды» и «после еды»), регистрировать дозировку лекарств, потребление углеводов, добавлять комментарии и детализированные записи о приемах пищи, загружать фотографии еды, а также фиксировать изменения в своем образе жизни и другие важные факторы.

Функция «Мои тенденции» позволяет отслеживать динамику показателей глюкозы в крови и оповещает пользователя о потенциальных причинах, влияющих на эти колебания гликемии. Важно отметить, что фиксация положительных изменений уровня глюкозы в крови благодаря сбалансированному питанию и систематическим занятиям физическими упражнениями может стать мощным мотиватором для пациента, способствуя укреплению приверженности здоровому образу жизни и повышению качества жизни [48, 49].

С помощью функции отчетов, сгенерированных на основе всей информации, поступающей в мобильное приложение Контур Диабитис, появляется возможность внедрить современные цифровые решения в коммуникацию между пациентом и врачом, тем самым повышая эффективность лечения. Благодаря синхронизации мобильного приложения с облачным хранилищем данных (Российский сервер) пациенты могут оперативно передавать врачу полную информацию о результатах СКГ в крови в цифровом виде. Это обеспечивает возможность совместного анализа причин изменений уровня сахара, выявления критических ситуаций и своевременного обращения к специалисту.

Подводя итоги, следует отметить, что современная сахароснижающая терапия предусматривает обязательное проведение СКГ. Система Контур Плюс Уан характеризуется высокой степенью точности, интуитивно понятным способом измерения уровня глюкозы в крови, а также интеграцией информационных технологий для поддержания связи между пациентом и врачом. Эти возможности широко реализованы в различных функциях системы, что позволяет пациентам активно участвовать в процессе лечения СД и максимально эффективно использовать преимущества СКГ в повседневной жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. International Diabetes Federation – 2025. IDF Diabetes Atlas 11th Edition. URL: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health* 2020;10:107–11. DOI: 10.2991/jegh.k.191028.001
3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305–12. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.05.004
4. Mainous AG, Tanner RJ, Jo A, Anton SD. Prevalence of Prediabetes and Abdominal Obesity Among Healthy-Weight Adults: 18-Year Trend. *Ann Fam Med* 2016;14(4):304–10. DOI: 10.1370/afm.1946
5. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;115:90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск, М., 2025. Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.Yu. Sukhareva. 12 Edition (revised). Moscow, 2025 (in Russian).
7. Kolaric V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančič V. Chronic complication of diabetes and quality of life. *Acta Clin Croat* 2022;61(3):520–27. DOI: 10.20471/acc.2022.61.03.18
8. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019;62:3–16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2
9. Maranta F, Cianfanelli L, Cianflone D. Glycaemic control and vascular complications in diabetes mellitus type 2. *Adv Exp Med Biol* 2021;1307:129–52. DOI: 10.1007/5584_2020_514
10. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care* 2018;41(5):963–70. DOI: 10.2337/dc17-1962
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет*. 2008;11(3):55–7.
12. Lu X, Xie Q, Pan X et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):262. DOI: 10.1038/s41392-024-01951-9
13. Khunti K, Cieriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 Mar;137:137–48. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.004
14. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–34. DOI: 10.14341/7674
15. Chernikov A.A., Severina A.S., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. The role of "metabolic memory" mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–34. DOI: 10.14341/7674 (in Russian).
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405–12. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405
17. Roberto T, Rita BA, Praticchizzo F et al. The "Metabolic Memory" theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients* 2017;9(5):437. DOI: 10.3390/nu9050437
18. Pleus S, Freckmann G, Schauer S et al. Self-Monitoring of Blood Glucose as an Integral Part in the Management of People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2022;13(5):829–46. DOI: 10.1007/s13300-022-01254-8
19. Dedov I.I., Shestakova M.V. Problems of quality control of diabetological services in Russia as of January 2007. *Diabetes Mellitus*. 2008;11(3):55–7 (in Russian).

19. Phillips PJ, Leow S. HbA_{1c}, blood glucose monitoring and insulin therapy. *Aust Fam Physician* 2014;43(9):611-5.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl.1):S146-S166. URL: <https://ntag.nhs.uk/wp-content/uploads/2025/02/NENC-Guidelines-Self-Monitoring-of-Blood-Glucose-and-Ketones-in-Diabetes-update-Jan-2025-approved.pdf>
21. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Современный подход к управлению диабетом: фокус на терапевтическом обучении и инновационных технологиях. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;(1):37-42.
22. Ametov A.S., Kamynina L.L. Modern approach to diabetes management: focus on therapeutic training and innovative technologies. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2013;(1):37-42 (in Russian).
23. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. *Clin Diabetes* 2002;20(1): 45-7. DOI: 10.2337/diaclin.20.1.45
24. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(12):32-6.
25. Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Issues of self-control of glycemia in the practice of diabetes mellitus treatment. *Polyclinic doctor's Handbook*. 2012;(12):32-6 (in Russian).
26. Casanova F, Adingupu DD, Adams F et al. The impact of cardiovascular co-morbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:114.
27. Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-monitoring of blood glucose: a prerequisite for diabetes management in outcome trials. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8(3):609-14. DOI: 10.1177/1932296814528134
28. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;155(1):26-32. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.09.009
29. Rao PV, Makkar BM, Kumar A et al. RSSDI consensus on self-monitoring of blood glucose in types 1 and 2 diabetes mellitus in India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2018;38:260-79. DOI: 10.1007/s13410-018-0677-3
30. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12):1-140. DOI: 10.3310/hta14120
31. Hou YY, Li W, Qiu JB, Wang XH. Efficacy of blood glucose self-monitoring on glycemic control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Nurs Sci* 2014;1(2):191-5. DOI: 10.1016/j.ijnss.2014.05.003
32. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(12):775-84. DOI: 10.1089/dia.2009.0091
33. Sia HK, Kor CT, Tu ST et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021;11(1):1176. DOI: 10.1038/s41598-021-81024-x
34. Schneider B, Martin S, Heinemann L et al. Interrelations between diabetes therapy, self-monitoring of blood glucose, blood glucose and non-fatal or fatal endpoints in patients with type 2 diabetes / results of a longitudinal cohort study (ROSSO 5). *Arzneimittelforschung* 2007;57(12):762-9. DOI: 10.1055/s-0031-1296677
35. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(11):2065-79. DOI: 10.2337/dc16-1728
36. Shah SZA, Karam JA, Zeb A et al. Movement is improvement: the therapeutic effects of exercise and general physical activity on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Therapy* 2021;12(3):707-32. DOI: 10.1007/s13300-021-01005-1
37. Tomah S, Mahmoud N, Mottalib A et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7(1):e000659. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000659
38. Hansen MV, Pedersen-Bjergaard U, Heller SR et al. Frequency and motives of blood glucose self-monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:183-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.04.022
39. Farhan SA, Shaikh AT, Ziaet M et al. Prevalence and Predictors of Home Use of Glucometers in Diabetic Patients. *Cureus* 2017;9(6):e1330. DOI: 10.7759/cureus.1330
40. Khunti K, Alsifri S, Aronson R. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabet Obes Metab* 2016;18(9):907-15. DOI: 10.1111/dom.12689
41. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE et al. The Impact of Frequent and Unrecognized Hypoglycemia on Mortality in the ACCORD Study. *Diabetes Care* 2012;35(2):409-14. DOI: 10.2337/dc11-0996
42. Katsiki N, Kotsa K, Stoian AP, Mikhailidis DP. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabetes. *Curr Pharm Des* 2020;26(43):5637-49. DOI: 10.2174/1381612826666200909142658
43. Duckworth WC, McCarren M, Abaira C. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001;24(5):942-5 DOI: 10.2337/diacare.24.5.942
44. McNeilly AD, Rory J McCrimmon Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia* 2018;61(4):743-50. DOI: 10.1007/s00125-018-4548-8
45. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab* 2010;36(Suppl 3):S64-74. DOI: 10.1016/S1262-3636(10)70470-5
46. Sia HK, Kor CT, Tu ST. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Scientific Reports* 2021;11(1):1176. DOI: 10.1038/s41598-021-81024-x
47. Qi Y, Feng W. Cause analysis and nursing countermeasures of self-monitoring of blood glucose in diabetic patients. *Electronic J Pract Clin Nurs* 2017;16:44-5. DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2017.16.034
48. Chrvla CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99(6):926-43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003
49. Pleus S, Freckmann G, Schauer S et al. Self-Monitoring of Blood Glucose as an Integral Part in the Management of People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2022;13(5):829-46. DOI: 10.1007/s13300-022-01254-8
50. Parkin CG, Davidson JA. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(3):500-8. DOI: 10.1177/193229680900300314
51. Li Z, Hu Y, Yan R, Li H et al. Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit* 2018; 24:7170-7. DOI: 10.12659/MSM.910827.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Соловьева Инна Владимировна – ассистент каф. эндокринологии и диабетологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»; зав. отд-нием эндокринологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина». E-mail: Inna.dell.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2125-622X

Поступила в редакцию: 18.06.2025

Поступила после рецензирования: 24.06.2025

Принята к публикации: 26.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Biryukova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED). E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Inna V. Solovyova – Assistant, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); Head of the Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: Inna.dell.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2125-622X

Received: 18.06.2025

Revised: 24.06.2025

Accepted: 26.06.2025



Обзор и клинический случай

Буллезная эмфизема: причины, диагностика, осложнения. Клинико-патологоанатомический разбор пациента с буллезной эмфиземой и фатальным спонтанным пневмотораксом

С.И. Викторов¹, Д.С. Иванова^{2✉}, Д.Б. Уралбаева^{2,3}, И.А. Викторова²¹ БУЗ Омской области «Городская больница №3», Омск, Россия;² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;³ БУЗ Омской области «Городская поликлиника №12», Омск, Россия

✉ darja.ordinator@mail.ru

Аннотация

Представлен клинико-патологоанатомический разбор пациента с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, причины которых не были диагностированы прижизненно. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, синдром Вильямса–Кэмпбелла и микотическая гранулема легкого диагностированы посмертно. Анализ литературных источников в аспекте данных клинического наблюдения подчеркивает необходимость выявления фенотипических и клинических признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с буллезной эмфиземой, прижизненной верификации наследственных нарушений соединительной ткани при своевременном направлении пациентов на генетическое исследование, разработке индивидуальной программы реабилитации и лечения, что позволит профилировать преждевременную гибель данной категории больных.

Ключевые слова: буллезная эмфизема, спонтанный пневмоторакс, дисплазия соединительной ткани, синдром Вильямса–Кэмпбелла.

Для цитирования: Викторов С.И., Иванова Д.С., Уралбаева Д.Б., Викторова И.А. Буллезная эмфизема: причины, диагностика, осложнения. Клинико-патологоанатомический разбор пациента с буллезной эмфиземой и фатальным спонтанным пневмотораксом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 67–74. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00632

Review and Clinical Case

Bullous emphysema: causes, diagnosis, complications. Clinical and pathological study of the patient with bullous emphysema and fatal spontaneous pneumothorax

Sergey I. Viktorov¹, Daria S. Ivanova^{2✉}, Dinara B. Uralbaeva^{2,3}, Inna A. Viktorova²¹ City Hospital No 3, Omsk, Russia;² Omsk State Medical University, Omsk, Russia;³ City Polyclinic No 12, Omsk, Russia

✉ darja.ordinator@mail.ru

Abstract

The clinical and pathological study of the patient having bullous emphysema complicated with spontaneous pneumothorax, the causes of which were not diagnosed antemortem, is reported. Phenotypic signs of connective tissue dysplasia, Williams–Campbell syndrome, and granuloma of the lung caused by fungal infection were diagnosed postmortem. The analysis of literature in terms of this clinical case emphasizes the need for detection of phenotypic and clinical signs of connective tissue dysplasia in patients with bullous emphysema, antemortem verification of hereditary connective tissue disorders with the timely referral of patients to genetic testing, development of individual rehabilitation and treatment program, which will make it possible to prevent premature deaths among this category of patients.

Keywords: bullous emphysema, spontaneous pneumothorax, connective tissue dysplasia, Williams–Campbell syndrome.

For citation: Viktorov S.I., Ivanova D.S., Uralbaeva D.B., Viktorova I.A. Bullous emphysema: causes, diagnosis, complications. Clinical and pathological study of the patient with bullous emphysema and fatal spontaneous pneumothorax. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 67–74 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00632

Буллезная эмфизема – состояние, при котором образуются субплевральные воздушные полости (буллы и/или блебы), обычно расположенные в области верхушек легких. Эмфизему легких с множеством крупных булл также называют «буллезная болезнь легких», подчеркивая, что такая эмфизема считается «хирургическим» заболеванием, лечение которого, как и его осложнений (напряженная гигантская булла, пнев-

моторакс, гемопневмоторакс), нуждающихся в неотложной хирургической помощи, относится в основном к компетенции хирургов. Буллезная эмфизема является наиболее частой причиной спонтанного пневмоторакса [1].

Спонтанный пневмоторакс (СП) – состояние, которое характеризуется скоплением воздуха в плевральной полости при возникновении ее патологического сообще-

ния с воздухоносными путями и не связано с травмой или лечебным воздействием [1].

Первичный СП возникает преимущественно у пациентов молодого возраста (до 30 лет), у мужчин – в 8–10 раз чаще, чем у женщин. Факторами риска являются также семейный анамнез первичного СП, курение табака и астенический тип конституции [1].

Причиной буллезной эмфиземы легких в первую очередь является дефицит фермента α_1 -антитрипсина, который может быть первичным (генетическим, имеющим аутосомно-рецессивный характер наследования) или вторичным – при выраженном воспалительном процессе. При недостатке α_1 -антитрипсина продолжительность воздействия «избыточных» агрессивных ферментов на легочную ткань увеличивается с 20 до 80 мс, что приводит к неизбежной деструкции эластических волокон легочной стромы и бронхиальной стенки, протеолитическому разрушению эластических волокон, истончению и разрыву альвеолярных перегородок с формированием эмфиземы [2].

Изучение генетических маркеров и признаков наследственных нарушений соединительной ткани при буллезной эмфиземе показывает ее тесное родство с наследственно детерминированными системными заболеваниями соединительной ткани, такими как синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, синдром Берта–Хогга–Дюбе, синдром Вильямса–Кэмпбелла, гистиоцитоз Х, имеющими различную этиологию, но сходные патогенетические факторы, которые приводят к деградации эластических структур соединительной ткани, в том числе и в органах дыхания [3].

Судить о наличии генетически детерминированной патологии соединительной ткани у пациентов с первичным СП также позволяют их фенотипические особенности. Данные пациенты отличаются не только высоким ростом и худощавостью (признаки марфаноидности) – у большинства из них имеются различные виды деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, варикозное расширение вен, миопия, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана сердца [4].

При синдроме Элерса–Данло СП описан при двух типах: сосудистом и мышечно-контрактурном.

Диагноз «синдром Элерса–Данло, сосудистый тип» ставится на основании клинических признаков, неинвазивной визуализации и выявления мутации в гене COL3A1, коллаген III типа, α_1 – цепь; реже COL1A1, коллаген I типа, α_1 – цепь [5].

Большие критерии:

1. Наследственный анамнез, отягощенный по сосудистому типу с зарегистрированными изменениями гена COL3A1.

2. Разрыв аорты в молодом возрасте.

3. Спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствие дивертикулов или другой патологии.

4. Спонтанный разрыв матки/промежности.

5. Формирование каротидно-кавернозного соустья в отсутствие травмы.

Малые критерии:

1. Синяки, не связанные с травмой и/или в необычных местах, таких как щеки и спина.

2. Тонкая, полупрозрачная кожа с видимым венозным рисунком.

3. Характерный внешний вид лица – изменение размеров и формы лица (дисморфия). Лицо из-за недостатка подкожно-жирового слоя выглядит истощенным с выступающими скулами и впалыми щеками, глаза – запавшими или выпуклыми, часто с темной пигментацией и тонкими телеангиэктазиями на веках. Нос тонкий, как и губы, особенно верхняя, края которой часто не определяются. Могут быть слегка оттопыренные уши. На коже лица и рук отмечаются признаки раннего старения, что позволило при описании использовать термин «акрогерия». Синдром может также проявляться без характерных черт акрогерии, что, по мнению ряда исследователей, затрудняет клиническую диагностику [5].

4. СП.

5. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей).

6. Эквинотическая деформация стоп.

7. Врожденный вывих бедра.

8. Гипермобильность мелких суставов.

9. Разрыв сухожилий и мышц.

10. Кератоконус.

11. Рecessия, хрупкость десен.

12. Раннее возникновение варикозной болезни.

Наличие семейной истории заболевания, разрывов или расслоений артерий, спонтанной перфорации сигмовидной кишки или СП в присутствии других малых признаков должны стать поводом для молекулярно-генетического исследования [5].

Диагноз «синдром Элерса–Данло» сосудистого типа основывается на типичных клинических проявлениях, развитии характерных тяжелых осложнений и наследственной отягощенности. Заболевание может быть заподозрено при наличии тонкой ранимой кожи, гипермобильности суставов в сочетании с продольным плоскостопием. Обнаружение мутации в гене COL3A1 обеспечивает точность диагностики синдрома Элерса–Данло [6].

С 1997 г. диагностика синдрома Элерса–Данло велась по большим и малым Вильфраншским диагностическим критериям [7]. В настоящее время для постановки диагноза пользуются Международным консорциумом 2017 г., где критерии диагностики синдрома Элерса–Данло ревизированы и обновлены [5].

Мышечно-контрактурный тип синдрома Элерса–Данло включает пневмоторакс как малый диагностический критерий. Заболевание имеет аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 615539. Для диагностики используют совокупность больших и малых критериев [5].

Большие критерии:

1. Врожденные множественные контрактуры, приводяще-сгибательная и/или эквинотическая деформация стоп.

2. Характерные черепно-лицевые особенности, проявляющиеся при рождении или в раннем возрасте (большой родничок, гипертелоризм, короткие и косые морщины век, голубые склеры, короткий нос с гипоплазией столбика, низко расположенные и перекрученные уши, высокое небо, удлинённый фильтр носа, тонкая верхняя губа, маленький рот, незначительный сдвиг верхней челюсти кзади (микроретрогнатия).

3. Характерные кожные изменения: гиперэластичность кожи, легкая травмируемость, хрупкость, атрофические рубцы, морщинистые ладони.

Малые критерии:

1. Периодические/хронические вывихи.
2. Деформации грудной клетки (плоская, воронкообразная).
3. Деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз).
4. Характерные пальцы (конусовидные, тонкие, цилиндрические).
5. Прогрессирующие деформации стоп (плоские, вальгусные, полые).
6. Большие подкожные гематомы.
7. Хронический запор.
8. Дивертикулы толстой кишки.
9. Пневмоторакс/гемопневмоторакс.
10. Нефролитиаз/цистолитиаз.
11. Гидронефроз.
12. Крипторхизм.
13. Косоглазие.
14. Нарушения рефракции (близорукость, астигматизм).
15. Глаукома/повышенное внутриглазное давление.

Для постановки диагноза необходимо: при рождении и в периоде раннего детства – сочетание первого и второго больших критериев; в подростковом периоде – сочетание первого и третьего больших критериев [5].

Синдром Марфана – аутосомно-доминантное наследственное нарушение соединительной ткани (мутация гена фибриллина-1 – FBN1). Пересмотренные в 2010 г. Гентские критерии характеризуются клинической ориентированностью. Вместо множества признаков, встречающихся при синдроме Марфана, выделена триада симптомов, обладающая наибольшей специфичностью: 1) дилатация/расслоение аорты, 2) эктопия (подвывих) хрусталика, 3) скелетные аномалии. Наиболее значимые скелетные и клинические признаки оценены в баллах, подсчет которых позволяет оценить наличие системного вовлечения соединительной ткани [8].

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани при синдроме Марфана [8]:

1. Признак запястья и большого пальца (3 балла).
2. Признак запястья или большого пальца (1 балл).
3. Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки (1 балл).
4. Килевидная деформация грудной клетки (2 балла).
5. Вальгусная деформация стопы (2 балла).
6. Плоскостопие (1 балл).
7. СП (2 балла).

8. Эктазия твердой мозговой оболочки (2 балла).

9. Протрузия тазобедренного сустава (2 балла).

10. Отношение верх/низ $\leq 0,86$ и размах рук/рост $\geq 1,05$ без выраженного сколиоза (1 балл).

11. Сколиоз или кифоз (1 балл).

12. Неполное (170°) разгибание локтя (1 балл).

13. Три из пяти лицевых признаков: долихоцефалия, экзофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия (1 балл).

14. Миопия (1 балл).

15. Стрии (1 балл).

16. Пролапс митрального клапана (1 балл).

Синдром Берта–Хогга–Дюбе также известен как синдром Хорнштейна–Кникенберга, вызывается гетерозиготной мутацией в гене FLCN (607273) на хромосоме 17p11. Также известна нозологическая форма под названием первичный СП 173600 – это аллельное заболевание, которое может представлять собой более легкую форму синдрома Берта–Хогга–Дюбе [9].

Синдром Берта–Хогга–Дюбе – это редкий аутосомно-доминантный наследственный генодерматоз, характеризующийся множественными бессимптомными куполообразными папулами на коже головы, шеи, груди, спины и рук. Эти кожные проявления патологически характеризуются как фиброфолликуломы или гамартомы волосяных фолликулов. Синдром Берта–Хогга–Дюбе ассоциируется с наследственными опухолями почек, особенно гибридными онкоцитарными опухолями почек и хромофобной почечно-клеточной карциномой, а также с пневмотораксом и/или множественными кистами легких [10].

Синдром Вильямса–Кэмпбелла характеризуется генерализованным дефектом бронхиальных хрящей. Этот порок впервые был описан Н. Williams и Р. Campbell в 1960 г. у 5 пациентов с необычными генерализованными бронхоэктазами, которые расширялись на вдохе и спадались на выдохе. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование порока, однако патологический ген не выявлен. При синдроме Вильямса–Кэмпбелла имеет место отсутствие или недоразвитие хрящевых колец бронхов на уровне от 2-й до 6–8-й генераций. В большинстве случаев дефект имеет распространенный двусторонний характер, хотя описаны и односторонние поражения. Доказательством врожденного происхождения синдрома считают наличие однотипного хрящевого дефекта проксимальных бронхов, отсутствие повреждений других элементов бронхиальной стенки, что наблюдается при обычном воспалительном процессе, несоответствие больших анатомических изменений, выявляемых при бронхографии, степени бронхопальмональной инфекции. В зонах дефектов бронхиальные стенки лишены хрящевой опоры, поэтому легко расширяются на вдохе и коллабируют на выдохе, вследствие чего формируются характерные «баллонизирующие» бронхоэктазы. При этом поражаются преимущественно нижние доли легких [11].

Легочный гистиоцитоз X – системное заболевание, характеризующееся образованием в тканях гранулем

из клеток Лангерганса (дендритные клетки — один из вариантов клеток мононуклеарного ряда) [12]. Распространенность гистиоцитоза Х у мужчин — 0,27 на 100 тыс. населения, у женщин заболевание встречается в 2–4 раза реже. Гистиоцитоз Х — заболевание преимущественно пациентов молодого возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет [13].

Основные патогенетические звенья включают накопление клеток Лангерганса с перестройкой бронхиального дерева и нарушением газообмена. Вначале при рентгенографии легких выявляются мелкие и средние очаги, тонкостенные единичные кисты, расположенные в верхних и средних отделах, а базальные отделы легких интактны. По мере прогрессирования нарастают пневмофиброз, кистозная перестройка с распространением на все сегменты легких. При прорыве крупных булл возникает СП, который может стать причиной летального исхода. Табачный дым относится к главным провоцирующим факторам развития легочного гистиоцитоза, что было продемонстрировано во многих работах [14].

В литературе описаны разные варианты течения данной патологии. Представлены примеры, характеризующиеся медленным развитием легочных симптомов (заболевание выявлено при проведении плановой флюорографии), у молодой женщины — курильщицы в анамнезе, с невысокой степенью активности заболевания в дебюте, хорошим ответом на проводимую терапию преднизолоном и относительно благоприятным жизненным прогнозом. В другом примере продемонстрировано течение заболевания с летальным исходом у молодого человека, которое неуклонно прогрессировало вопреки проводимой базисной терапии преднизолоном (в течение 3 лет в дозе 15 мг/сут) и сопровождалось эпизодами СП, последний из которых стал причиной смерти пациента [15].

Представляем клиническое наблюдение пациента с буллезной эмфиземой, осложненной СП и смертью пациента. При патоморфологическом исследовании в качестве основного заболевания был установлен синдром Вильямса–Кэмпбелла, а также множественные внешние и клинические признаки, указывающие на наследственную патологию соединительной ткани (дисплазию соединительной ткани), которые не были описаны и диагностированы при жизни пациента.

Из анамнеза больного, 1955 г. р., известно, что в течение длительного времени его беспокоила одышка, связанная с физической нагрузкой, по поводу которой пациент не обращался к врачам. В июне 2024 г. в возрасте 69 лет на фоне усиления одышки, уменьшения толерантности к физической нагрузке больной обратился к участковому терапевту. Выполнены общеклинические исследования. При флюорографии выявлено очаговое образование верхней доли правого легкого, по поводу которого пациент направлен к онкологу с диагнозом «Образование верхней доли правого легкого». При обследовании в июле 2024 г. проведены ультразвуковые исследования (УЗИ). Абдоминальное УЗИ выявило

признаки диффузных изменений в поджелудочной железе. При УЗИ лимфоузлов: подчелюстные и шейные лимфоузлы с небольшим утолщением коркового слоя, не увеличены, что соответствует реактивным изменениям в подчелюстных и шейных лимфоузлах. При УЗИ над- и подключичных лимфоузлов изменений не выявлено. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: признаки клапанной венозной недостаточности в притоках большой подкожной вены правой голени. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): атрофический гастрит, отсутствие перистальтики, застойное содержимое. Повторное ФГДС через 1,5 мес: атрофический гастрит. Фибробронхоскопия: атрофический эндобронхит. Функция внешнего дыхания: генерализованная обструкция дыхательных путей тяжелой степени на фоне выраженного снижения жизненной емкости легких. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием: структурных изменений головного мозга, костей лицевого скелета и костей свода черепа не выявлено. Эхокардиография (ЭхоКГ): диффузные склерогенные изменения сердца, нерезко выраженная недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана. Признаки легочной гипертензии. Нарушение ритма. Электрокардиография: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 75–93 в мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Увеличение правого желудочка. Выраженные изменения в миокарде. Рентгенография органов грудной клетки: легкое расправлено, свободные газ и жидкость в плевральной полости не определяются. Над диафрагмой паракардиально воздушная полость 45×47 мм с тонкими стенками. Выраженные адгезивные изменения в плевральных синусах. Средостение не смещено.

На основании проведенных исследований было решено провести диагностическую торакоскопию справа с атипической резекцией верхней доли легкого справа.

В прижизненном патолого-анатомическом исследовании образца легочной ткани, взятой при операции, описана морфологическая картина, наиболее характерная для организующейся неспецифической пневмонии с исходом в интерстициальный фиброз. Достоверных признаков опухолевого роста в объеме исследуемого материала не выявлено.

По результатам госпитализации выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: D14.3 Образование верхней доли правого легкого. Состояние после оперативного лечения (резекция участка на верхней доле правого легкого от 13.08.2024). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II ст. риск 4; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; хроническая сердечная недостаточность IIА; хронический бронхит, ДН I.

Пациент выписан с улучшением под наблюдение терапевта по месту жительства.

Через 5 дней после выписки пациент скончался на дому. Проведено патолого-анатомическое вскрытие. При наружном осмотре трупа отмечены признаки асте-

Рис. 1. Макропрепарат. Гиперрастяжимая кожа на предплечье.
Fig. 1 Gross specimen. Hyperextensible skin of the forearm.



Рис. 2. Макропрепарат. Спланхноптоз. Нижняя граница желудка расположена на линии, соединяющей гребни подвздошных костей, что соответствует 2-й степени гастроптоза.
Fig. 2 Gross specimen. Visceroptosis. The lower border of the stomach is on the line connecting the iliac crests, which corresponds to 2 degree gastroptosis.



нической конституции и долихостеномелии при длине тела в 192 см. Обращало внимание пониженное питание и плохо развитые атрофичные мышцы различных групп, узкая, вытянутой формы килевидная грудная клетка, с острым реберным углом и запавшими надключичными ямками, кожа на всех участках тонкая, бледная, с пониженным тургором и повышенной растяжимостью: кожная складка на предплечье при оттягивании достигала 7 см (рис. 1). На коже грудной клетки справа в V межреберье имелся свежий послеоперацион-

Рис. 3. Макропрепарат с группой буллезных пузырей под плеврой.
Fig. 3. Gross specimen showing a group of bullous blisters under the pleura.

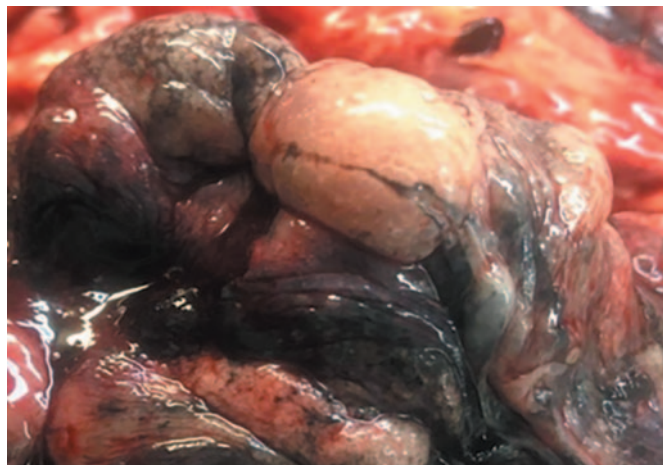
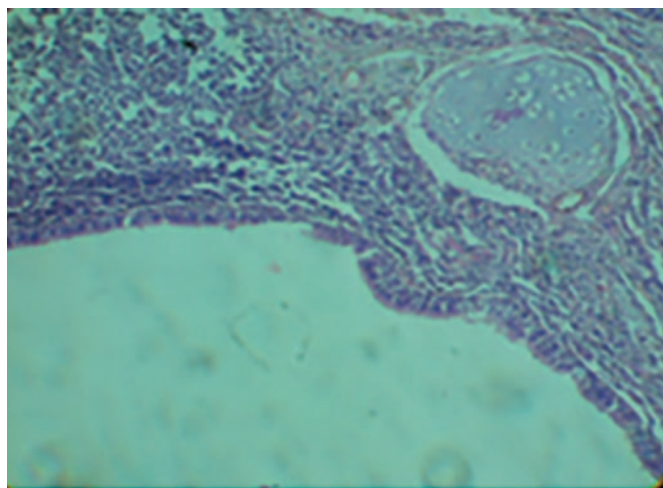


Рис. 4. Микропрепарат сегментарного бронха с гипопластичным хрящом стенки и хроническим воспалением слизистой оболочки; ув. 300.
Fig. 4. Slide representing a segmental bronchus with hypoplastic cartilage of the wall and chronic mucosal inflammation. 300x magnification.



ный рубец длиной 20 см, заживший первичным натяжением. При осмотре ног выделялась извитая расширенная венозная сеть на стопах и голенях.

При внутреннем исследовании тела обращало внимание пониженное количество подкожно-жировой клетчатки и жира в депо. В брюшной полости наблюдалось смещение вниз (опущение) внутренних органов (спланхноптоз) (рис. 2). Почки были расположены ниже подреберий, в малом тазу. Желудок пуст, растянут, смещен вниз, нижняя граница его расположена ниже гребешковой линии, что соответствовало 2-й степени гастроптоза. Сигмовидная кишка была заметно увеличена по длине, стенка растянута, просвет переполнен содержимым. При вскрытии левой грудной полости из нее под давлением выделился воздух (водная проба на пневмоторакс положительная). Левое легкое находилось в спавшемся состоянии, поджато к корню, органы средостения немного смещены влево. Листки плевры и перикарда однородные, тонкие, серого цвета. Справа, в зоне бывшей операции, по ходу послеоперационного рубца висцеральный и париетальный плев-

Рис. 5. Микропрепарат бронхоэктаза субсегментарного бронха; ув. 150.

Fig. 5. Slide representing bronchiectasis of the subsegmental bronchus. 150x magnification.

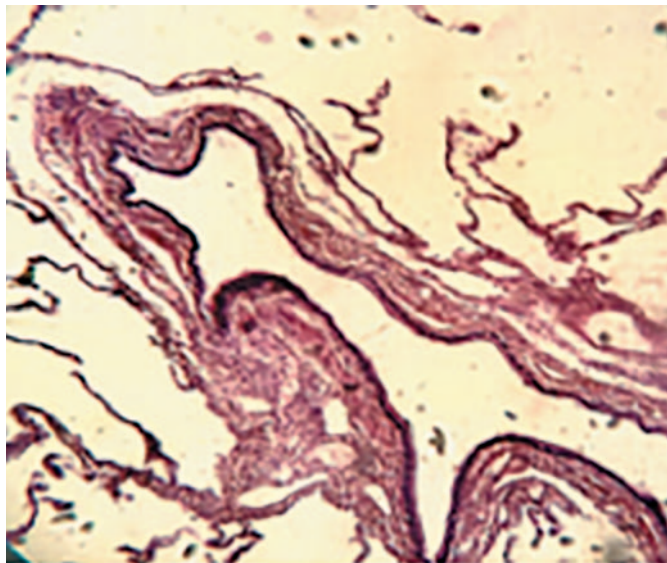
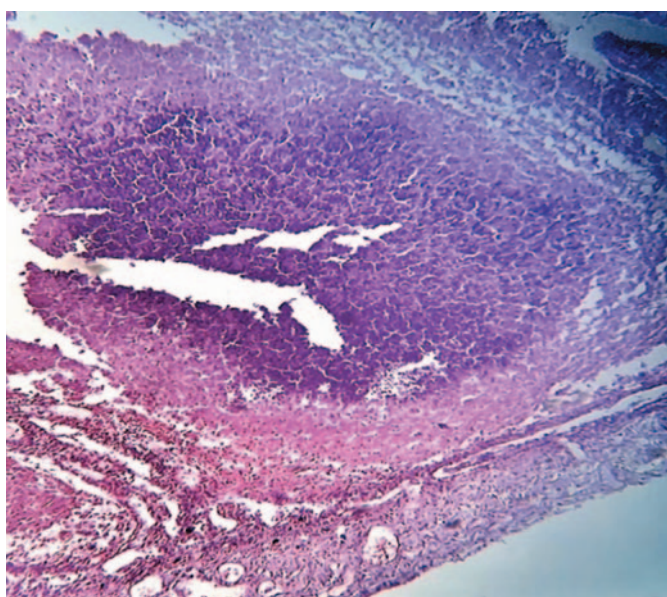


Рис. 6. Микропрепарат микотической гранулемы в субплевральной ткани легкого; ув. 150.

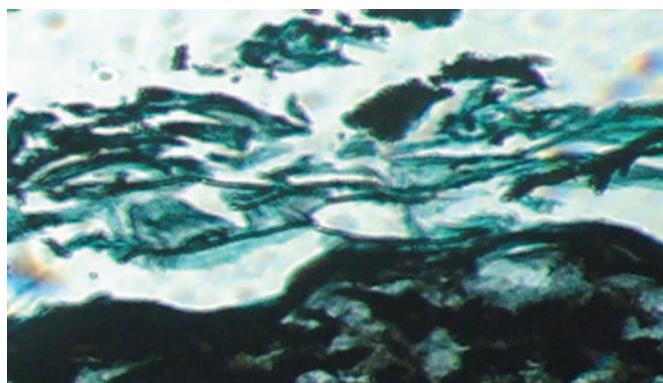
Fig. 6. Slide representing a granuloma of the lung caused by fungal infection in subpleural tissue of the lung. 150x magnification.



ральные листки были спаяны между собою рыхлыми спайками. Слизистые оболочки верхних дыхательных путей, главных и долевых бронхов тускловатые, бледно-серые. На поверхности верхних долей обоих легких расположены множественные тонкостенные буллы размерами от 0,5 до 3 см (рис. 3). Ткань правого легкого повышенной воздушности преимущественно в субплевральных отделах, она крепитирует при рассечении. Верхняя доля его частично резецирована, в оставшейся ткани, в субплевральных отделах 3-го сегмента расположен очаг размерами 2,5×2,5 см белесоватого цвета, с нечеткими границами, плотной консистенции, ткань которого на разрезе в центральной части имеет участок распада диаметром до 1,5 см, напоминающий

Рис. 7. Микропрепарат гранулемы, мицелий патогенных грибов. Окраска по Грококту; ув. 900.

Fig. 7. Slide representing a granuloma, mycelium of pathogenic fungi. Grocott stain. 900x magnification.



казеозные массы. Левое легкое частично спавшееся, ткань нижней доли плотная, темно-красного цвета, кусочки ткани легкого тонут в водном растворе формалина, верхняя доля слабо воздушна. Над поверхностью среза в обоих легких выступают бронхи, с эктазированными просветами неправильной формы, заполненные сероватой мокротой, легочные сосуды торчат над поверхностью среза в виде перьев, с поверхности среза стекает темная жидкая кровь и мутная жидкость. Бифуркационные лимфатические узлы размерами по 1,5 см, однородные, темно-серого цвета. Сердце имело вытянутую форму, размер 12–10–8 см и массу 450 г. Полости сердца, особенно правого предсердия и желудочка расширены, заполнены жидкой кровью, толщина стенки правого желудочка составила 0,6 см, его стенка имела многочисленные ветвистые трабекулы, идущие в разных направлениях, с глубокими межтрабекулярными пространствами (гипертрабекулярность). Миокард на разрезе выглядел дряблым, светло-коричневым. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана было немного расширено, а клапанный эндокард выглядел отеком. Интима аорты имела немногочисленные атероматозные бляшки, участки изъязвления и кальциноза стенки в брюшном отделе. При макроскопическом исследовании в мозговом веществе обоих почек были видны мелкие кистозные полости до 0,5 см.

При гистологическом исследовании препаратов легочной ткани левого легкого имелись признаки ателектаза. Было установлено, что стенки сегментарных и субсегментарных бронхов обоих легких истончены, деформированы, в них наблюдается гипоплазия, либо отсутствие хрящевых элементов, фракционное расположение и уменьшение мышечных волокон, формирующиеся бронхоэктазы (рис. 4).

Легочная ткань субплевральных отделов эмфизематозна, резко расширены просветы респираторных бронхиол и альвеол, были сформированы небольшие кистозные полости/буллы, выстланные кубическим, либо уплощенным эпителием, межальвеолярные перегородки истончены, местами склерозированы, по ходу перибронхиальной стромы имелось отложение частиц угольной пыли (рис. 5).

В препарате из 3-го сегмента правого легкого обнаружена структура инфекционной гранулемы (рис. 6). В некротических массах из ее центральной части при окраске по Грококту выявлены споры и мицелий плесневых грибов, наиболее сходных с аспергиллами. Вокруг зоны некроза располагался вал из эпителиоидных клеток, редкие многоядерные гигантские клетки и лимфоциты (при этом окраска по Циль–Нильсену не выявила кислотоустойчивой флоры), зона воспалительной грануляционной ткани формировала по периферии фиброзную капсулу (рис. 7).

При микроскопическом исследовании гистопрепаратов почек был обнаружен очаговый гломерулосклероз и структурные признаки медуллярных кист.

Основным заболеванием в патолого-анатомическом диагнозе фигурирует врожденный порок формирования легких Q33.0 в виде гипоплазии хрящей в стенках сегментарных и субсегментарных бронхов, формированием многочисленных бронхоэктазов, микрокист и субплевральных булл (синдром Вильямса–Кэмпбелла). Порок легочной ткани сочетался с хроническим катарально-склерозирующим воспалением слизистых оболочек бронхов, перибронхиальным пневмофиброзом и образованием микотической гранулемы 3-го сегмента верхней доли правого легкого. Заболевание осложнилось разрывом одной из булл левого легкого, напряженным пневмотораксом, ателектазом и коллапсом левого легкого.

В разделе сопутствующих заболеваний патологоанатомом выделены такие состояния, как «избыточная трабекулярность правого предсердия и желудочка», спланхноптоз (гастро-, нефроптоз); поликистоз пирамид почек (медуллярная губчатая почка); долихосигма; варикозное расширение вен ног.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении выявлено несоответствие заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов, связанное с затруднением прижизненной диагностики наследственно детерминированных системных заболеваний соединительной ткани, таких как синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, синдром Берга–Хогга–Дюбе, синдром Вильямса–Кэмпбелла, гистиоцитоз X, зачастую проявляющихся буллезной эмфиземой и СП. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (высокий рост – 192 см, долихостеномелия, килевидная деформация грудной клетки, гиперрастяжимая кожа, буллезная эмфизема, спланхноптоз), легко выявляемые при осмотре, не были описаны в медицинской документации и, следовательно, не учитывались при установлении диагноза.

Возникает закономерный вопрос, возможно ли было при жизни заподозрить наследственную патологию соединительной ткани, выявив и объединив типичные

клинические признаки дисплазии соединительной ткани: килевидную деформацию грудной клетки, гиперэластичную кожу, буллезную эмфизему легких, СП, гастроптоз 2-й степени, нефроптоз, долихосигму, варикозное расширение вен ног при УЗИ, диспластические изменения в сердце при ЭхоКГ. Насколько вероятно избежать неправильно поставленного диагноза у данного пациента при знании и учете фенотипических и клинических диспластических проявлений – вопрос остается открытым.

Судить о наличии генетически детерминированной патологии соединительной ткани у пациентов с первичным СП позволяют их фенотипические особенности и направление пациентов на генетическое исследование. В направлении на морфологическое исследование фрагмента легочной ткани в прижизненной диагностике важным аспектом является указание на марфанодный фенотип, которое, возможно сориентировало бы врача-патоморфолога на выявление наследственной патологии соединительной ткани еще при жизни пациента.

В данном случае дефект хрящей бронхов 5–6-го порядка (синдром Вильямса–Кэмпбелла) был ассоциирован с марфаноподобным фенотипом, который, на наш взгляд, отражает общий системный процесс наследственной патологии соединительной ткани.

По литературным описаниям, пациенты с марфаноподобным фенотипом отличаются не только высоким ростом и худощавостью с долихостеномелией. У большинства из них имеются другие признаки дисплазии соединительной ткани: различные виды деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, варикозное расширение вен, миопия, гипермобильность суставов, пролапсы сердечных клапанов, повышенная растяжимость кожи, буллезная эмфизема, которые позволяют не только заподозрить наследственную патологию соединительной ткани, но и диагностировать ее, а также разработать для пациента индивидуальную программу реабилитации и лечения [16, 17].

Особенностью данного наблюдения является посмертная диагностика микотической гранулемы (воспалительная псевдоопухоль), которая клинически имитировала периферическую опухоль легкого, а по сути отражала дефект местного иммунитета у пациентов диспластического фенотипа.

Своевременная диагностика наследственно детерминированной патологии соединительной ткани позволит вовремя профилактировать осложнения и скоростигную гибель данной группы пациентов от осложнения буллезной эмфиземы – спонтанного пневмоторакса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

1. Авдеев С.Н. Пневмоторакс. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):874-82. Avdeev S.N. Pnevnotoraks. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):874-82 (in Russian).
2. Буйкин С.В., Пузырев В.П. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. Бюл. СО РАМН. 2004;1:92-7. Buykin SV, Puzyrev VP. Alpha-1-antitrypsin insufficiency. Prospects of screening. Message 1. Bulletin Sibirskogo Otdelenia Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk. 2004;1:92-7 (in Russian).
3. Champion P, Ryan F. A case of congenital cutis laxa (generalized elastolysis). *Can Respir J* 2005;12(3):151e2.
4. Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов. *Пульмонология*. 2011;(6):43-7. Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I. et al. Spontaneous pneumothorax and dysplasia of the connecting tissue: phenotype characteristics. *Pulmonologiya*. 2011;(6):43-7 (in Russian).
5. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло. *Педиатр*. 2018;9(1):118-25. Arsentev V.G., Kadurina T.I., Abbakumova L.N. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2018;9(1):118-25 (in Russian).
6. Rebelo M, Ramos L, Lima J et al. Ehlers-Danlos syndrome Type IV in association with a (c.970G>A) mutation in the COL3A1 gene. *Acta Med Port* 2011;24:1079-86.
7. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2008;13(58):82-9. Filatova A.S., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax: etiology, pathogenesis, histopathology (review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;13(58):82-9 (in Russian).
8. Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Новые подходы к диагностике синдрома Марфана. *Российский семейный врач*. 2012;3:14-9. Luneva E.B., Parfenova N.N., Korshunova A.L., Zemtsovsky E.V. New approaches to marfan syndrome diagnostics. *Rossiyskiy Semeyniy Vrach*. 2012;3:14-9 (in Russian).
9. Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dube syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010;47:281-7.
10. Vincent A, Farley M, Chan E et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:698-705.
11. Shankar G, Kothari P, Sarda D et al. Pneumonectomy in a child with congenital bronchiectasis: A case report and review of literature. *Annals of Thoracic Medicine* 2006;1:281-3.
12. Попова Е.Н., Коган Е.А., Корнев Б.М. и др. Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина М.: Литтерра, 2007. Popova E.N., Kogan E.A., Kornev B.M. et al. Interstitial lung diseases. A practical guide. Ed. by N.A. Mukhina. Moscow: Litterra, 2007 (in Russian).
13. Фесенко О.В.. Гистиоцитоз Х легких. *Терапевтический архив*. 2007;79(3):70-6. Fesenko O.V. Pulmonary X histiocytosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007;79(3):70-6 (in Russian).
14. Амосов В.В. Компьютерная томография в оценке перестройки легочной ткани у больного с гистиоцитозом Х. *Медицинская визуализация*. 2014;(3):27-31. Amosov V.V. Computed tomography in the evaluation of the lesion of the lung tissue in patients with histiocytosis X. *Medical Visualization*. 2014;(3):27-31 (in Russian).
15. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Архангельская Е.Е. и др. Гистиоцитоз Х: клинические наблюдения. *Клиницист*. 2012;(1):77-80. Ponomareva E.Y., Rebrov A.P., Archangelskaja E.E. et al. Histiocytosis X: clinical observations. *Klinitsist*. 2012;(1):77-80 (in Russian).
16. Говорова С.Е., Вершинина М.В., Нечаева Г.И. Эффективность программы реабилитации у пациентов с буллезной эмфиземой и спонтанным пневмотораксом в центре дисплазии соединительной ткани. *Омский научный вестник*. 2011;1(104):110-3. Govorova S.E., Vershinina M.V., Nechaeva G.I. Effectiveness of the rehabilitation program in patients with bullous emphysema and spontaneous pneumothorax in the center of connective tissue dysplasia. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2011;1(104):110-13 (in Russian).
17. Вершинина М.В., Говорова С.Е., Нечаева Г.И., Ратынская И.А. Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Лечащий врач*. 2011;(9):14-6. Vershinina M.V., Govorova S.E., Nechaeva G.I., Ratynskaya I.A. Treatment of patients with bullous emphysema on the background of connective tissue dysplasia in primary healthcare. *Lechaschi Vrach*. 2011;(9):14-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Иванович Викторов – врач-патологоанатом высшей категории, зав. централизованным патолого-анатомическим отделением, БУЗ Омской области «Городская больница №3». ORCID: 0009-0005-9767-3109

Дарья Сергеевна Иванова – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Динара Барамбаевна Уралбаева – ассистент каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ; врач-пульмонолог отд-ния аллергологии-иммунологии, БУЗ Омской области «Городская поликлиника №12». ORCID: 0000-0002-2881-2524

Инна Анатольевна Викторова – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ, гл. внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Минздрава Омской области. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию: 17.03.2025

Поступила после рецензирования: 26.03.2025

Принята к публикации: 10.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey I. Viktorov – Pathologist of the highest category, Head of the centralized pathology department, City Hospital No 3. ORCID: 0009-0005-9767-3109

Daria S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Dinara B. Uralbaeva – Assistant, Omsk State Medical University; Pulmonologist, City Polyclinic No 12. ORCID: 0000-0002-2881-2524

Inna A. Viktorova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Received: 17.03.2025

Revised: 26.03.2025

Accepted: 10.04.2025



Оригинальная статья

Факторы риска развития резистентной артериальной гипертензии

Л.Н. Гуменюк[✉], Р.Р. Звегинцев, Ю.В. Бобрик, В.А. Черноротов

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

[✉]lesya_gumenyuk@mail.ru

Аннотация

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой во всем мире. Цель исследования – выявление факторов риска развития резистентной АГ. Были обследованы 50 пациентов с истинно резистентной АГ (основная группа) и 45 пациентов с контролируемой АГ (группа сравнения). Изучали адренореактивность эритроцитарных мембран (β -АРМЭ), уровни оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЕТ-1), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-17, фактора некроза опухоли (ФНО)- α в плазме крови. Установлены статистически значимые различия между группой резистентной АГ и контролируемой АГ по показателям β -АРМЭ ($p=0,002$), NO ($p=0,028$), ЕТ-1 ($p=0,006$), ФНО- α ($p<0,001$), ИЛ-6 ($p=0,002$). Определены следующие предикторы развития резистентной АГ: показатель β -АРМЭ $\geq 52,3$ усл. ед., содержание в крови SOD $\leq 9,7$ ЕД/мл, NO $\leq 16,7$ ммоль/л, ЕТ-1 $\geq 11,5$ пг/мл, ФНО- $\alpha \geq 4,2$ пг/мл. Определение риска развития резистентной АГ является важным и необходимым для разработки эффективных терапевтических стратегий, обеспечения контроля артериального давления и улучшения прогноза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, адренореактивность эритроцитарных мембран, оксид азота, эндотелин-1, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-17, фактор некроза опухоли α .

Для цитирования: Гуменюк Л.Н., Звегинцев Р.Р., Бобрик Ю.В., Черноротов В.А. Факторы риска развития резистентной артериальной гипертензии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 75–79. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00633

Original Article

Risk factors for the development of resistant arterial hypertension

Lesya N. Gumenyuk[✉], Roman R. Zvegintsev, Yuri V. Bobrik, Vladimir A. Chernorotov

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

[✉]lesya_gumenyuk@mail.ru

Abstract

Resistant arterial hypertension (AH) continues to be a serious medical and social problem throughout the world. The aim of the study was to identify risk factors for the development of resistant AH. A total of 50 patients with truly resistant AH (main group) and 45 patients with controlled AH (comparison group) were examined. We studied β -ARME, NO, ET-1, hs-CRP, IL-6, IL-17, and TNF- α levels in blood plasma. Statistically significant differences were found between the resistant hypertension group and the controlled hypertension group in terms of β -ARME ($p=0.002$), NO ($p=0.028$), ET-1 ($p=0.006$), TNF- α ($p<0.001$), and IL-6 ($p=0.002$). The following predictors of resistant hypertension development were identified: β -ARME ≥ 52.3 conventional units, SOD blood content ≤ 9.7 U/ml, NO ≤ 16.7 mmol/l, ET-1 ≥ 11.5 pg/ml, TNF- $\alpha \geq 4.2$ pg/ml. Determining the risk of developing resistant hypertension is important and necessary for developing effective therapeutic strategies, ensuring blood pressure control and improving the prognosis in this category of patients.

Keywords: resistant arterial hypertension, β -ARBs, NO, ET-1, hs-CRP, IL-6, IL-17, TNF- α .

For citation: Gumenyuk L.N., Zvegintsev R.R., Bobrik Yu.V., Chernorotov V.A. Risk factors for the development of resistant arterial hypertension. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 75–79 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00633

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) – клинический фенотип, при котором соответствующие меры по модификации образа жизни и лекарственная терапия оптимальными или максимально допустимыми дозами трех препаратов различных классов, включая диуретик, не приводит к достижению показателей артериального давления (АД) $<140/90$ мм рт. ст., несмотря на засвидетельствованную приверженность к терапии [1]. В общей популяции пациентов с артериальной гипертензией резистентная АГ имеет место в 14,7% случаев [2], ассоциируется с существенным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, ухудшением прогноза, снижением качества жизни [3, 4] и продол-

жает оставаться серьезной медико-социальной проблемой во всем мире.

Патогенез развития резистентной АГ является сложным, до конца не изученным и включает множество факторов. В настоящее время такими ключевыми факторами признаны избыточная активация симпатoadrenalовой системы (САС), реализуемая преимущественно через β -адренорецепторы [5], а также эндотелиальная дисфункция (ЭД) [6], в развитии которой особое значение имеют оксид азота (II) (NO) [7] и эндотелин-1 (ЕТ-1) [8]. Тем не менее исследования, посвященные изучению изменений этих биомаркеров ЭД у пациентов с резистентной АГ, остаются ограниченными и демонстрируют противоречивые результаты [9, 10]. Так, в ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов с резистентной и контролируемой АГ			
Table 1. Characteristics of patients with resistant and controlled arterial hypertension			
Показатель	Группа РАГ (n=50)	Группа КАГ (n=45)	p ₁₋₂
	1	2	
Возраст, годы, медиана [25%; 75%]	42,3 [39,0; 44,4]	41,3 [38,6; 43,1]	0,889
Женщины/мужчины, n (%)	27 (54,0)/23 (46,0)	24 (53,3)/21 (46,7)	0,866
ИМТ, кг/м ² , медиана [25%; 75%]	23,3 [21,8; 24,5]	23,2 [21,6; 24,8]	0,898
Длительность АГ, лет, медиана [25%; 75%]	3,6 [3,0; 4,1]	3,4 [2,9; 4,4]	0,785
АГ I, n (%)	18 (36,0)	16 (35,5)	0,788
АГ II, n (%)	32 (64,0)	29 (64,5)	0,902
ОСАД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	161,2 [157,7; 165,4]	128,1 [124,2; 128,9]	0,001
ОДАД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	100,0 [96,2; 103,1]	78,1 [76,2; 83,4]	0,001
САДсут, медиана [25%; 75%]	156,7 [153,9; 160,6]	122,7 [115,5; 127,4]	0,003
ДАДсут, медиана [25%; 75%]	96,0 [93,1; 98,3]	75,2 [72,4; 83,1]	0,012
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	30 (60,0)	25 (55,6)	0,706
Высокий уровень КВР по SCORE 2, n (%)	50 (100,0)	45 (100,0)	1,000
Примечание. РАГ – резистентная АГ, КАГ – контролируемая АГ, ИМТ – индекс массы тела, АГ I – артериальная гипертензия I-й степени тяжести по данным медицинской документации, АГ II – артериальная гипертензия II-й степени тяжести по данным медицинской документации, ОАД – офисное АД, ОСАД – офисные значения систолического АД, ОДАД – офисные значения диастолического АД, САДсут – значения систолического АД за сутки, ДАДсут – значения диастолического АД за сутки, КВР – кардиоваскулярный риск, p ₁₋₂ – для различий показателей в группах пациентов с РАГ и КАГ.			

следовании N.W. Rajapakse и соавт. [9] у пациентов с резистентной АГ выявлено снижение плазменных уровней NO, сопряженное с показателями АД. Напротив, результаты недавно опубликованного исследования Н.Н. Ranasinghe и соавт. [10] показали, что у пациентов с резистентной АГ плазменные уровни NO были значительно выше не только по сравнению с группой здорового контроля, но и по сравнению с пациентами с контролируемой АГ и положительно коррелировали со значениями АД. Кроме того, важно отметить, что предыдущие исследования оценивали уровни ET-1 преимущественно у пациентов с нелеченой или контролируемой АГ, а исследования с участием пациентов с резистентной АГ практически отсутствуют. Несмотря на это, в ряде клинических проектов продемонстрирована эффективность 48-недельной терапии двойным антагонистом рецепторов ET-1 – апроцитентаном – в снижении уровня АГ у пациентов с резистентной АГ [11, 12]. Однако выявленные изменения не были напрямую сопоставлены с уровнями ET-1. Ввиду этого актуальным направлением современных биомедицинских исследований является определение предикторов развития резистентной АГ.

Цель исследования – выявление факторов риска развития резистентной АГ.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7» г. Симферополь в период с 2022 по 2024 г. проведено обследование 50 пациентов с истинно резистентной АГ (основная группа) [женщины – 27 и мужчины – 23, средний возраст 42,5 (39,7; 44,5) года] и 45 пациентов с контролируемой АГ (группа сравнения) [женщины – 25 и мужчины – 20, средний возраст 40,3 (37,4; 43,1) года]. Характеристика пациентов с резистентной АГ и контролируемой АГ отображена в табл.1.

Критериями включения пациентов с резистентной АГ в исследование являлись: возраст от 18 до 45 лет; индекс массы тела в пределах 18,5–24,9 кг/м²; верифицированная истинная резистентная АГ (согласно актуальным национальным рекомендациям [13]), АГ I или II степени тяжести.

Критерии невключения: индекс массы тела <18,5 и >25 кг/м²; вторичные и псевдорезистентные формы АГ, АГ III степени тяжести, клинически выраженные формы ишемической болезни сердца, перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов, нарушения ритма и проводимости сердца, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м², сахарный диабет 1 и 2-го типов, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также другая соматическая патология, приводящая к декомпенсации любой системы организма. Также не включались пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна, хроническими вирусными инфекциями в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование, психическими расстройствами и инсомнией в анамнезе, а также женщины в период беременности и лактации.

Критерии включения в группу сравнения: возраст от 18 до 45 лет; индекс массы тела в пределах 18,5–24,9 кг/м²; I, II степень тяжести АГ.

Критерии невключения были идентичны группе пациентов с резистентной АГ.

У всех пациентов с резистентной и контролируемой АГ произведен забор венозной крови (утром, в интервале с 7:00 до 9:00, натощак после 8–12 ч голодания) для оценки β-адренореактивности эритроцитарных мембран (β-АРМЭ), уровней NO, эндотелина-1 (ЕТ-1), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-17 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α. Показатель β-АРМЭ определяли в эрит-

Таблица 2. Сравнение показателей в крови β -АРМЭ, уровней NO, ET-1, вч-СРБ, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α в группах пациентов с резистентной и контролируемой АГTable 2. Comparison of blood β -ARM, NO, ET-1, hs-CRP, IL-6, IL-17, and TNF- α levels in the groups of patients with resistant and controlled arterial hypertension

Показатель, медиана [25%; 75%]	Группа РАГ (n=50)	Группа КАГ (n=45)	p_{1-2}
	1	2	
β -АРМЭ, усл. ед	58,8 [52,3±61,3]	29,4 [27,7; 31,3]	0,002
NO, ммоль/л	19,2 [16,7; 21,3]	30,1 [27,6; 32,9]	0,028
ET-1, пг/мл	12,9 [11,5; 13,4]	7,7 [6,2; 8,3]	0,006
вч-СРБ, МЕ/мл	1,5 [1,3±2,1]	1,3 [1,1; 1,9]	0,077
ИЛ-6, пг/мл	6,9 [3,7; 7,8]	2,4 [1,7; 2,6]	0,002
ИЛ-17, пг/мл	4,2 [2,1; 5,3]	3,7 [2,0; 4,9]	0,073
ФНО- α , пг/мл	6,4 [4,2; 7,3]	1,2 [0,8; 1,4]	<0,001

Примечание. p_{1-2} – для различий показателей в группах пациентов с резистентной и контролируемой АГ.**Таблица 3. Результаты множественного регрессионного анализа по выявлению факторов, ассоциирующихся с риском развития резистентной АГ**

Table 3. Results of multiple regression analysis aimed to identify the factors associated with the risk of resistant arterial hypertension

Показатель	b (ОШ)	95% ДИ	p
β -АРМЭ	5,71	2,23–10,31	<0,001
NO	-2,84	1,16–3,12	0,010
ET-1	2,82	1,11–3,02	0,031
ФНО- α	2,11	1,03–2,37	<0,001

Примечание. b – коэффициент регрессии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

роцитах с использованием экспресс-метода, основанного на ингибировании их осмоларной резистентности в присутствии β -адреноблокатора [14], с применением тест-наборов β -АРМЭ-АГАТ («Агат-Мед», Россия). Уровни в плазме крови NO и ET-1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов «ELISA Kit» (FineTest, КНР). Уровень в плазме крови вч-СРБ измеряли посредством метода высокочувствительной иммунонефелометрии с использованием тест-наборов «Dade Behring» (Германия), уровни ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α – с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием тестовых систем «ЗАО Вектор-Бест» (Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовался программный пакет Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й и 75-й перцентили (%)], качественные – в виде долей и абсолютных значений. Сравнительный анализ количественных данных между группами проводился с использованием U-критерия Манна–Уитни, качественных – с помощью χ^2 -критерия. Для выявления предикативных факторов формирования резистентной АГ применяли множественный логистический регрессионный анализ. Для анализа отношения шансов (ОШ) и расчета границ 95% доверительного интервала (ДИ) использовалась онлайн-платформа StatTech. Уровень статистической значимости определяли при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты сравнения групп пациентов с резистентной и контролируемой АГ по уровням изучаемых биохимических маркеров активности САС, ЭД и системного воспаления, которые теоретически могли повлиять на формирование резистентности к антигипертензивной терапии (АГТ) представлены в табл. 2. Как видно, в группе пациентов с резистентной АГ по сравнению с группой пациентов с контролируемой АГ уровень β -АРМЭ был выше в 2,0 раза ($p = 0,002$), ET-1 – в 1,7 раза ($p = 0,006$), ФНО- α – в 5,3 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 – в 2,9 раза ($p = 0,002$) и уровень NO был ниже в 1,6 раза ($p = 0,028$). При этом в группах пациентов с резистентной и контролируемой АГ значения вч-СРБ и ИЛ-17 были сопоставимы ($p = 0,077$ и $p = 0,073$ соответственно).

Выполнен множественный логистический регрессионный анализ по определению факторов, ассоциирующихся с развитием резистентной АГ (табл. 3).

Обсуждение

В ходе простого сравнения (однофакторный анализ) групп пациентов с резистентной и контролируемой АГ было установлено, что пациенты с резистентной АГ, помимо закономерно более тяжелого клинического состояния (выражающегося в более высоких уровнях офисного и среднесуточного АД), статистически значимо отличались более высокими показателями β -АРМЭ, ET-1, ФНО- α , ИЛ-6 и более низкими значениями NO. Важно отметить, что эти данные получены у

пациентов, длительно (более 6 мес) получавших актуальную медикаментозную АГТ при высоком уровне приверженности терапии и соблюдении рекомендаций по модификации образа жизни. С одной стороны, эти факты указывают на более злокачественное течение заболевания у пациентов с резистентной АГ по сравнению с контролируемой АГ, а с другой – свидетельствуют о недостаточной эффективности стандартного алгоритма АГТ в данной группе пациентов.

В рамках нашего исследования, на основании множественного логистического регрессионного анализа, из исходного набора показателей, различающихся между группами резистентной и контролируемой АГ, было установлено 4 независимых ассоциаций с развитием резистентной АГ (в порядке убывания их значимости): показатель β -АРМЭ $\geq 52,3$ усл. ед., психологический стресс при PSM-25 $\geq 115,3$ балла, содержание в крови SOD $\leq 9,7$ ЕД/мл, NO $\leq 16,7$ ммоль/л, ET-1 $\geq 11,5$ пг/мл, ФНО- α $\geq 4,2$ пг/мл, инсомния при ISI $\geq 16,2$ балла.

Доказано, что высокий показатель β -АРМЭ отражает избыточную системную активацию САС [14, 15]. В свете этого мы можем говорить, что наиболее сильным предиктором развития резистентной АГ по нашим результатам является избыточная активация САС. Она увеличивает риск развития резистентной АГ в 5,7 раза. Механизмы, лежащие в основе развития резистентной АГ при стойкой избыточной активации САС, в сущности, объясняются четырьмя группами эффектов, которые, тесно взаимодействуя между собой, создают порочный круг [5]: нейрогуморальные эффекты, в первую очередь за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; гемодинамические эффекты – в виде аугментации частоты сердечных сокращений и повышения общего периферического сопротивления; сосудистые эффекты с прогрессированием сосудистого ремоделирования сосудистой стенки, ЭД, а также повышением артериальной жесткости; почечные эффекты – чрезмерная секреция норадреналина симпатическими нервными окончаниями, локализованными в почках, повышает активность натрий-хлор-контранспортера в клетках дистальных почечных канальцев и ведет к ингибированию прессорного натрийуреза. Полученные нами данные относительно прогностической роли избыточной активности САС в развитии резистентной АГ были ожидаемы, поскольку в метаанализе, выполненном G. Grassi и соавт. [16] (58 экспериментальных исследований и рандомизированных контролируемых исследований – РКП) и системном обзоре C. Tsioufis и соавт. [17] (88 РКП) также подтверждена роль симпатoadреналового овердрайва в поддержании и прогрессии АГ, вплоть до развития резистентной АГ и поражения органов-мишеней, главным образом сердца и почек. Сопоставимые данные были представлены и в некоторых проектах, выполненных коллективами отечественных ученых. Так, Р.И. Стрюк и И.Г. Длусская [14] показали, что у пациентов с резистентной АГ имеет место прогрессирующее возрастание активности САС не только относительно здоровых лиц, но и результатов,

полученных в группе пациентов с контролируемой АГ. И.В. Зюбанова и соавт. [15] продемонстрировали, что ослабление активности САС на ранних сроках после симпатической денервации почечных артерий (ДПА) ассоциировалось со снижением уровней систолического и диастолического АД через 24 нед после хирургического вмешательства, тогда как отсутствие изменений активности САС не приводило к снижению высоких уровней АД. Аналогичные результаты представлены и в исследовании Т.Ю. Ребровой и соавт. [18]: выразительность антигипертензивного эффекта симпатической ДПА была сопряжена со степенью ослабления активности САС. Оценка состояния САС в отечественных работах проводилась также по изменению значения β -АРМ, но у пациентов с длительностью АГ >20 лет, среди которых 70% имели избыточную массу тела.

Кроме того, по нашим данным, низкий уровень NO также оказался значимым фактором, ассоциированным с почти трехкратным увеличением риска развития резистентной АГ. NO представляет собой медиатор эндотелий-зависимой вазодилатации и, по определению, ингибирует выработку вазоконстрикторов (главным образом ангиотензина II и ET-1), адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, поддерживает тонус сосудов и неадгезивность их внутренней поверхности, регулирует воспалительные и противовоспалительные реакции, предотвращает окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности [19], что определяет поддержание сосудистого гомеостаза, тогда как дефицит NO вызывает ЭД. В противоположность нашим результатам, в исследовании H.N. Ranasinghe и соавт. [10] высокий уровень NO был связан с резистентностью к АГТ. Объяснением такого контрастирования могут быть различные причины, в частности, отличия в характеристиках изучаемых выборок: исследование коллег характеризовалось высокой гетерогенностью пациентов (по возрасту, индексу массы тела, тяжести и длительности АГ, наличию сопутствующих состояний – сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, статусу курения), что могло привести к определенному смещению полученных результатов. Мы в нашем исследовании эти смещающие факторы устранили. В частности, как мы указывали ранее, наши пациенты были не старше 45 лет с нормальным индексом массы тела (в пределах 18,5–24,9 кг/м²), без коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний и других соматических заболеваний, не курили.

Так же, как и в исследовании K. Kostov и соавт. [20], нами выявлена ассоциация высокого уровня ET-1 с развитием резистентной АГ. При этом имеет смысл подчеркнуть, что в вышеупомянутых исследованиях влияние уровней ET-1 на повышение риска развития резистентности к АГТ было продемонстрировано для пациентов пожилого возраста, отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также избыточной массой тела, т.е. относящихся к группе, имеющих традиционные факторы риска резистентной АГ, однако полученные нами результаты продемонстрировали его

роль и у пациентов молодого и среднего возраста без традиционных факторов риска резистентной АГ. Соизвучность наших данных с результатами ранее проведенных работ свидетельствует об универсальности роли ЕТ-1 в формировании резистентности к медикаментозной АГТ как у пациентов, имеющих факторы риска резистентной АГ, так и без них. Основные механизмы влияния ЕТ-1 на развитие резистентности эксперты объясняют следующими процессами: активацией ангиотензина II и контрактильных реакций сосудов на другие вазоконстрикторы (серотонин и норадреналин), ослаблением натрийуреза [21]; инициацией высвобождения вторичных вазоактивных медиаторов, цитокиновых молекул и факторов роста [22]; прогрессированием нарушения функции эндотелия и ремоделирования резистентных артерий, включая утолщение и потерю эластичности сосудистой стенки; интенсификацией констрикции артерий почечных клубочков с изменением секреции альдостерона, вазопрессина, адреномедулина; усугублением и поддержанием избыточной активности САС [23]. Считаю важным отметить, что в нашем исследовании NO и ЕТ-1 продемонстрировали практически равную значимость в развитии резистентной АГ с показателями ОШ 2,84 и 2,82 соответственно. Эти данные согласуются с известным фактом, что именно симультанное нарушение баланса в системе NO–ЕТ-1 ведет к существенной аугментации вазоконстрикции и усилению пролиферативной активности ЕТ-1, тем самым обеспечивая стойкое повышение АД и резистентность к медикаментозной АГТ [24].

Кроме того, в нашем исследовании высокий уровень ФНО-α ($\geq 4,2$ пг/мл) был выявлен как фактор, ассоциированный с 2,11-кратным увеличением риска развития резистентной АГ. Актуальность выявленной связи является неоспоримой, поскольку описана впервые и ранее не указывалась. Современные данные свидетель-

ствуют о том, что ФНО-α, кроме выраженного провоспалительного действия, может индуцировать транскрипцию ренина в клетках юктагломерулярного аппарата почек, а также наращивать чувствительность рецепторов к ангиотензину II, что, в свою очередь, вызывает избыточную активацию САС и повышение АД [25]. Помимо этого, ФНО-α играет важную роль в запуске нейровоспаления, что приводит к повышению тонуса САС на уровне головного мозга и также сопровождается повышением АД [26]. К тому же активизация центров симпатoadренальной активности центров в головном мозге может происходить как за счет непосредственного диффундирования ФНО-α из системного кровотока через гематоэнцефалический барьер, так и вследствие усиленной локальной продукции этого цитокина клетками микроглии [27]. Нами также установлена статистически значимая прямая взаимосвязь между уровнем ФНО-α и показателем β-АРМЭ. В отличие от N.R. Barbagio и соавт. [27], мы не обнаружили связи ИЛ-6 с риском развития резистентной АГ. Возможно, это несоответствие связано с существенным отличием включенного в исследование коллег контингента пациентов от нашего (1359 пациентов с хронической болезнью почек, 876 курили). Влияние этих факторов может быть существенным, по данным ряда исследований, хроническая болезнь почек и курение тесно связаны с концентрацией ИЛ-6 [28, 29].

Заключение

Риск развития резистентной АГ возрастает при повышении уровней β-АРМЭ, ЕТ-1, ФНО-α и снижении содержания NO.

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

Гуменюк Леся Николаевна – д-р мед. наук, проф., Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: lesya_gymenyuk@mail.ru

Звегинцев Роман Романович – преподаватель, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: romamuse97@gmail.com

Бобрик Юрий Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. лечебной физкультуры и спортивной медицины и физиотерапии с курсом физического воспитания, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: yura.bobrik@mail.ru

Черноротов Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, проф., Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: chernorotov.csmu@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.03.2025
Поступила после рецензирования: 15.03.2025
Принята к публикации: 20.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lesya N. Gumenyuk – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: lesya_gymenyuk@mail.ru

Roman R. Zvegintsev – Lecturer, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: romamuse97@gmail.com

Yuri V. Bobrik – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University E-mail: yura.bobrik@mail.ru

Vladimir A. Chernorotov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: chernorotov.csmu@mail.ru

Received: 10.03.2025
Revised: 15.03.2025
Accepted: 20.03.2025



Аномалии коронарных артерий. Синдром Бланда–Уайта–Гарланда. Клинический случай

В.Ю. Каплунова✉, В.В. Кобликов, С.А. Кондрашин, С.А. Кочекаева, Ю.И. Найманн,
А.И. Ольховская, Д.А. Тюрина, И.В. Кузнецов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉kaplunovavy@mail.ru

Аннотация

Синдром Бланда–Уайта–Гарланда (СБУГ) относительно редкая врожденная патология. Порок выявляют примерно у 1 из 300 тыс. живых новорожденных, что составляет 0,24–0,46% всех живых новорожденных. Аномалии отхождения коронарных артерий могут встречаться чаще, являясь причиной коронарной патологии, в том числе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. При этом в мировой литературе описаны единичные случаи наблюдений СБУГ в пожилом возрасте. Различают четыре варианта этой аномалии: отхождения левой, правой, обеих коронарных артерий или добавочной от легочной артерии. Наиболее часто встречается аномальное отхождение левой коронарной артерии – 90%, которая, как правило, отходит от левого или заднего синуса легочного ствола. Реже встречается аномальное отхождение правой коронарной артерии или обеих коронарных артерий от легочной артерии, всего 10% случаев. При инфантильном варианте СБУГ, составляющем 10% наблюдений, отмечена практически стопроцентная смертность у детей до года. При остальных вариантах СБУГ возможны маски ишемической болезни сердца – стенокардии, инфаркта миокарда, постмиокардитического кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии, пролапса/недостаточности митрального клапана. Для этих пациентов характерна внезапная сердечная смерть, учитывая разнообразные аритмии. В статье описан случай пациентки П., 60 лет, с аномальным отхождением правой коронарной артерии от легочного ствола, имеющей маску ишемической болезни сердца, эквивалентной стенокардии.

Ключевые слова: коронарные артерии, аномалии коронарного русла, синдром Бланда–Уайта–Гарланда, клинические маски.

Для цитирования: Каплунова В.Ю., Кобликов В.В., Кондрашин С.А., Кочекаева С.А., Найманн Ю.И., Ольховская А.И., Тюрина Д.А., Кузнецов И.В. Аномалии коронарных артерий. Синдром Бланда–Уайта–Гарланда. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 80–85. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00634

Anomalies of the coronary arteries. Bland–White–Garland syndrome. A clinical case

Vera Yu. Kaplunova✉, Vasily V. Koblikov, Sergey A. Kondrashin, Svetlana A. Kochekaeva,
Julia I. Naimann, Anna I. Olkhovskaya, Darya A. Tyurina, Ivan V. Kuznetsov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉kaplunovavy@mail.ru

Abstract

Bland–White–Garland syndrome (BWGS) is a relatively rare inborn pathology. The defect is detected in about 1 out of 300 000 a live newborns, which is 0.24–0.46% of all alive newborns. Anomalies in the arising of the coronary arteries may occur more often, causing coronary pathology, including myocardial infarction, and heart failure and sudden cardiac death. At the same time, the world literature describes sporadic cases of BWGS in the elderly. There are four variants of this pathology: anomalous origin of left coronary artery (LCA), right coronary artery (RCA), both coronary arteries or the accessory pulmonary artery. The most common variant is abnormal origin of the LCA – 90%, which, as a rule, branches from the left or posterior sinus of the pulmonary trunk. Abnormal origin of the RCA or both coronary arteries from the pulmonary trunk is less common, in only 10% of cases. With the infantile version of BWGS, counting for 10% of observations, there was an almost 100% mortality rate in children under one year of age. Other types of BWGS can have masks of coronary heart diseases – angina pectoris, myocardial infarction, post myocardial cardiosclerosis, dilated cardiomyopathy, mitral valve prolapse or insufficiency. These patients are characterized by sudden cardiac death, considering a variety of arrhythmias which they may have. The article describes the case of a 60-year-old patient with abnormal anomalous origin of the RCA from the pulmonary trunk, having a mask of coronary artery disease, equivalent to angina pectoris.

Key words: coronary arteries, coronary bed anomalies, Bland–White–Garland syndrome, clinical masks.

For citation: Kaplunova V.Yu., Koblikov V.V., Kondrashin S.A., Kochekaeva S.A., Naimann Yu.I., Olkhovskaya A.I., Tyurina D.A., Kuznetsov I.V. Anomalies of the coronary arteries. Bland–White–Garland syndrome. A clinical case. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 80–85 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00634

Введение

Синдром Бланда–Уайта–Гарланда (СБУГ) – относительно редкая врожденная патология. Порок выявляют примерно у 1 из 300 тыс. живых новорожденных, что составляет 0,24–0,46% всех живых новорожденных. Некоторые авторы считают, что аномалии отхождения

коронарных артерий встречаются чаще, являясь причиной коронарной патологии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти детей первого года жизни. В мировой литературе описаны единичные случаи наблюдений СБУГ в пожилом возрасте. Эмбриогенез аномального отхождения левой

коронарной артерии (ЛКА) от легочной артерии (ЛА) пока не ясен. Различают четыре варианта этой аномалии: отхождения левой, правой, обеих коронарных артерий или добавочной от ЛА. Наиболее часто встречается аномальное отхождение ЛКА, которая, как правило, отходит от левого или заднего синуса легочного ствола. Реже встречается отхождение правой коронарной артерии (ПКА) или обеих коронарных артерий, всего 10%. Описаны единичные случаи изолированного отхождения стволов двух артерий от аорты. Данные о пороке впервые были описаны в 1886 г. J. Brooks как случайная находка при вскрытии у двух взрослых, не имеющих заболеваний сердца [1, 2]. В 1911 г. особенности анатомии венечных сосудов при данной патологии исследовал А.И. Абрикосов. В 1933 г. американские кардиологи Е. Бланд (Edward Franklin Bland), П. Уайт (Paul Dudley White) и Й. Гарланд (Joseph Garland) подробно описали клинические и электрокардиографические признаки данной патологии [1–4]. Последующие описания порока были только как случайные находки. В 1973 г. F. Gerbode и D. Radtloff впервые продемонстрировали данный порок при выполнении ангиографии [4–7]. В 1976 г. и в 1982 г. появились описания 11 и 23 случаев данной патологии [1, 8]. Наибольший интерес представляет аномальное отхождение ЛКА, так как аномалии отхождения правой и добавочной коронарных артерий (КА), как правило, не сопровождаются ранними и выраженными клиническими проявлениями. Дети с аномальными отхождениями ЛКА нежизнеспособны, формируют инфантильный тип СБУГ [9, 10]. Синдром проходит в своем развитии три основных патофизиологических фазы [3, 10]. Первая фаза характеризуется адекватным кровенаполнением ЛКА за счет высокого кровенаполнения в легочном стволе; вторая фаза – критическая, обусловлена падением давления в легочном стволе и развитием сети анастомозов между ПКА и ветвями ЛКА; третья фаза соответствует стадии сформированных анастомозов. На этом, последнем этапе, создается единая сеть коронарного кровообращения с различными уровнями давления. Так, в ПКА систолическое давление равно давлению в аорте и в несколько раз превышает систолическое давление в ЛКА. Поступающая через анастомозы кровь из ПКА ретроградно идет в ЛКА и затем в ЛА. Таким образом, СБУГ приобретает черты врожденного артериовенозного свища со сбросом крови слева направо. Клинические проявления связаны с фазой снижения давления в ЛА, причем их выраженность зависит от адекватности развивающихся анастомозов, типов кровоснабжения сердца и снижения давления. После рождения ребенка с СБУГ развивается хроническая гипоксия миокарда, связанная с поступлением венозной, мало насыщенной кислородом крови. Дальнейшее развитие заболевания включает формирование очагов некроза, дистрофии миокарда, снижение сократительной способности сердца, дилатацию камер и развитие систолической сердечной недостаточности [8, 10–12, 14–16].

Отмечается крайне низкая распространенность данной аномалии у взрослых, так как большинство детей, имеющих СБУГ с аномалией отхождения ЛКА, умирают в раннем возрасте. Кроме того, СБУГ имеет маски других заболеваний, таких как миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, пролапс и/или недостаточность митрального клапана, инфаркт миокарда. При этом большое значение имеют методы диагностики, которые позволяют выполнить точную диагностику данной врожденной патологии, к которым относятся коронароангиография и мультиспиральная компьютерная томография, а также магнитно-резонансная томография с гадолинием [3, 11, 12]. Большое значение в диагностике и оценке состояния имеют также эхокардиографическое исследование, рентгенодиагностика, холтеровское мониторирование и стресс-тесты в зависимости от варианта течения и клинических проявлений СБУГ, что позволяет провести более точную диагностику заболевания [10, 13–16].

Как правило, ПКА отходит от передней поверхности легочного ствола, идет, как в нормальном сердце, располагаясь в правой предсердно-желудочковой борозде, отдавая ветви правому желудочку. Артерия тонкостенная, извитая и похожа на вену. Однако при гистологическом исследовании, стенка имеет артериальное строение. Нарушения гемодинамики при аномальном отхождении коронарных артерий от ЛА определяются недостаточным снабжением миокарда кровью и зависят от степени развития коллатералей между системами ПКА и ЛКА. У многих больных и новорожденных коллатерали развиты слабо, что формирует инфантильный тип порока. Во внутриутробном периоде давление и насыщение кислородом крови в аорте и легочном стволе одинаковое. После рождения давление в ЛА падает и через 7–10 дней достигает обычных нормальных цифр для взрослого (25–30 мм рт. ст.). В результате уже через 2 нед после рождения ребенка миокард, снабжаемый одной коронарной артерией, получает венозную кровь под низким давлением в бассейн аномально отходящей от легочного ствола артерии. Наступает резкое ухудшение состояния новорожденного, обусловленное плохим кровоснабжением зоны миокарда. Развивается тяжелая ишемия зоны миокарда, снабжаемой данной артерией. Это первая фаза нарушения гемодинамики. Как показал N. Talner [1, 10], на этом этапе кровь еще может поступать из легочного ствола в коронарную артерию. При инфантильном типе порока у новорожденного ишемия возникает на 7–8 нед после рождения [10].

Существовали разнообразные операции по хирургической коррекции данного порока. Первоначально коррекция заключалась в перевязке аномально отходящей артерии. Впервые подобную операцию выполнил D. Sabiston в 1960 г. В нашей стране данную операцию выполнил В.И. Бураковский в 1974 г. В дальнейшем были разработаны методики коррекции данного порока, создающие более адекватное кровоснабжение миокарда: транслокация устья коронарной артерии в аорту. Существует прямая и непрямая методика данных

вмешательств. Прямая методика заключается во вшивании устья аномальной коронарной артерии в аорту, которая впервые была выполнена R. Grace с соавторами в 1977 г. Техника «drag-door», предложенная T. Katsumata и соавторами в 1999 г., позволяет увеличить длину транслоцируемой артерии. Непрямая методика: выполнение аортокоронарного шунтирования с использованием аутовены или протеза, примененная D. Gooley в 1996 г., а в нашей стране И.И. Бураковским в 1974 г.; с использованием подключичной артерии, выполненное Meyer в 1968 г. и Алекси-Месхишвили в 1985 г.; формирование внутрилегочного тоннеля, предложенное J. Takenchi и соавт. в 1974 г. Таким образом, хирургическое лечение данного порока и в настоящее время является единственным эффективным методом лечения [9, 17–21]. Степень дооперационного поражения миокарда значительно влияет на послеоперационный прогноз [22, 23].

Клиническое наблюдение

Больная П., 60 лет, госпитализирована в отделение кардиологии с жалобами на одышку при средних физических нагрузках – подъем на 2-й этаж, редкое неритмичное сердцебиение, подъемы артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., общую слабость, умеренные отеки голеней и стоп во второй половине дня. Из анамнеза заболевания известно, что в 8-летнем возрасте проведено оперативное вмешательство – закрытие Боталлова протока. Сохранялось удовлетворительное самочувствие. В 18 лет (1982 г.) первая беременность и роды, затем еще две беременности и роды без осложнений. Дети здоровы. В 52 года (2022 г.) – COVID, после чего появляются вышеперечисленные жалобы, пациентка обращается к врачам. В анализах крови – дислипидемия 2-го типа. На догоспитальном этапе назначена терапия: перинева 2 мг, верошпирон 25 мг, розувастатин 10 мг, кардиомагнил 75 мг, с нестойким эффектом. Сохранялись одышка при средних физических

нагрузках и слабость. На электрокардиографии (ЭКГ) полная блокада правой ножки пучка Гиса. Для дальнейшего обследования была направлена в отделение кардиологии №1.

Из анамнеза жизни известно: родилась в 1964 г., ДНР. Росла и развивалась соответственно полу и возрасту. Имеет среднее образование, работала до 50 лет медицинской сестрой. На данный момент не курит в течение 8 лет (ранее курила 2–3 года по 8 сигарет в день). Алкоголь не употребляет более 10 лет. Употребление наркотиков отрицает. Имеет ряд хронических заболеваний: язвенная болезнь желудка и луковицы 12-перстной кишки (кровотечение из язв в 2000 и 2021 г.), мочекаменная болезнь (МКБ), было проведено закрытие Боталлова протока и тонзилэктомия в 8 лет. Аллергический анамнез не отягощен. Отец умер в 71 год от аритмии, мать умерла в 79 лет из-за непроходимости кишечника. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные. Беременности – 10. Роды – 3. Аборты – 7. Гинекологические заболевания – фибромиома, операций не проводилось. Поступила в состоянии средней степени тяжести, в ясном сознании, ориентировалась в пространстве, времени и собственной личности. Рост составляет 170 см, масса тела – 100 кг, индекс массы тела – 34,1 кг/м² (ожирение 1-й степени). Температура тела – 36 °С. Кожные покровы бледно-розовые, отмечаются пастозность и отеки голеней, сосудистые сеточки на бедрах. Дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют, частота дыхательных движений – 16 в мин, SpO₂ – 99%. Тоны сердца приглушены; шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 65 уд/мин, АД – 115/75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

ЭКГ от 10.10.2024: синусовый ритм, ЧСС – 68 в мин. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации по передне-септальной стенке в виде двухфазных Т зубцов (рис. 1).

Рис. 1. ЭКГ от 10.10.2024.

Fig. 1. ECG, 10.10.2024.

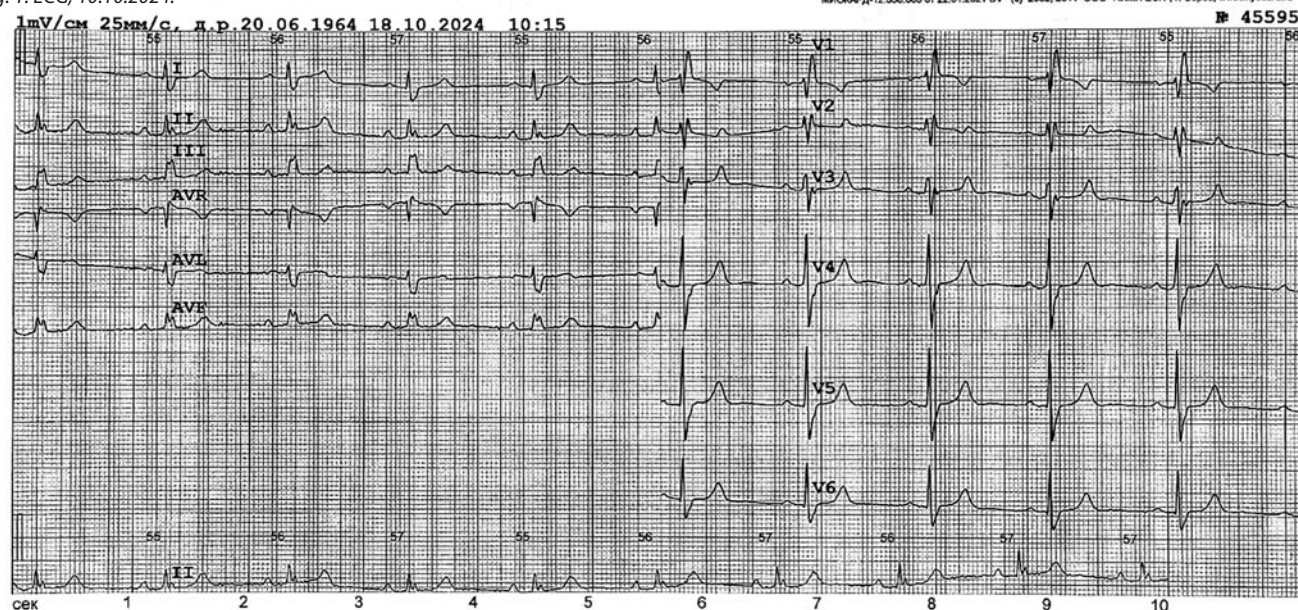
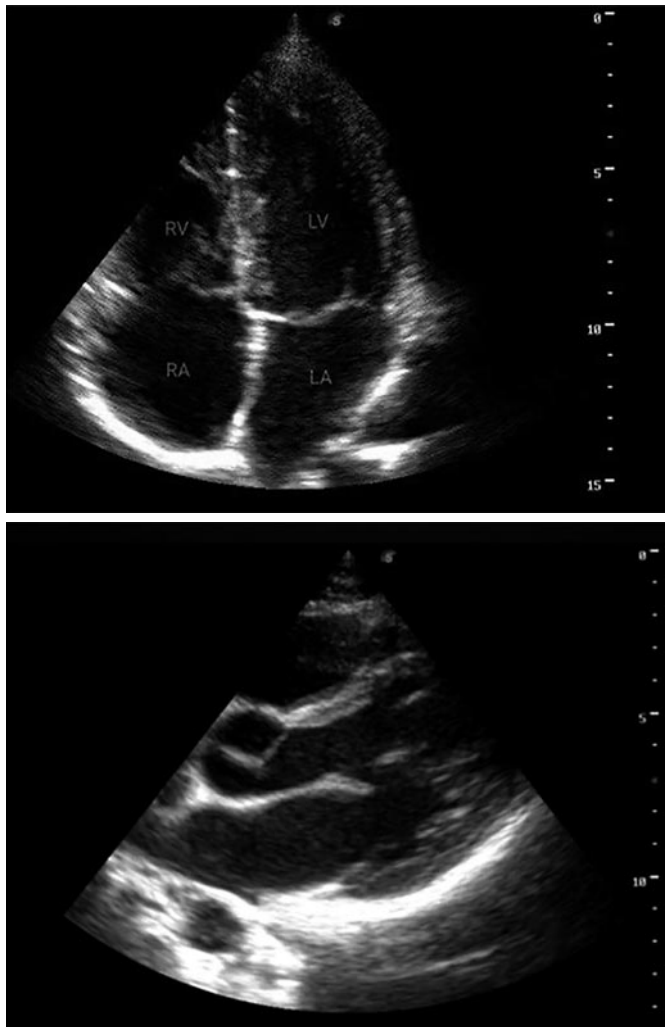


Рис. 2. ЭхоКГ от 10.10.2024.
Fig. 2. ECHO, 10.10.2024.



Заключение ЭхоКГ: полости сердца не расширены; аортальная регургитация до 1-й степени; локальная и глобальная сократимость левого желудочка не нарушены; диастолической дисфункции нет; фракция выброса левого желудочка 68% (рис. 2).

Проведено холтеровское мониторирование 14.10.2024 (рис. 3). Заключение: основной ритм – синусовый; всего выявлено 62 желудочковых экстрасистол; паузы ритма от 2 с нет. Замедление AV проводимости. PQ до 0,23 с. На фоне синусовой тахикардии при ЧСС свыше 102 в мин зарегистрированы 9 эпизодов депрессии сегмента ST по V5 отв. до 2,1 мм длительностью от 1 до 7 мин 45 с. В период депрессии сегмента ST появляются жалобы на одышку.

Результаты мониторирования от 14.10.2024: систолическое АД (САД) ср. дн. – 113 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ср. дн. – 75 мм рт. ст., САД ср. н. – 104 мм рт. ст., ДАД ср. н. – 73 мм рт. ст. Вариабельность АД по САД и ДАД в норме. ЧСС ср. дн. – 82 в мин, ЧСС ср. н. – 63 в мин.

По данным лабораторного исследования выявлены: дислипидемия 2-го типа, снижение скорости клубочковой фильтрации, соответствующая хронической бо-

Таблица 1. Лабораторные исследования
Table 1. Laboratory tests

Показатель	11.10.2024	22.10.2024
Гемоглобин, г/л	131	131
Гематокрит, %	39	39
Эритроциты	$4,58 \times 10^{12}$	$4,66 \times 10^{12}$
Цветовой показатель	0,88	0,87
Лейкоциты	$5,05 \times 10^9$	$6,59 \times 10^9$
Нейтрофилы	$2,8 \times 10^9$	$3,66 \times 10^9$
Базофилы	$0,04 \times 10^9/\text{л}$	$0,05 \times 10^9/\text{л}$
Эозинофилы	$0,19 \times 10^9/\text{л}$	$0,16 \times 10^9/\text{л}$
Лимфоциты	$1,17 \times 10^9/\text{л}$	$3,66 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$263 \times 10^9/\text{л}$	$255 \times 10^9/\text{л}$
Моноциты	$0,25 \times 10^9/\text{л}$	$0,33 \times 10^9/\text{л}$
СОЭ, мм/ч	20	15
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,52	–
Аланинаминотрансфераза	18	16
Аспартатаминотрансфераза	25	23
Общий билирубин	15,3	18
С-реактивный белок	2	3
Глюкоза	5,1	5,0
Креатинин	95	108
Креатининкиназа	198	118
Лактатдегидрогеназа	219	200
K ⁺	4,4	4,4
Мочевина	4	4
Мочевая кислота	336	389

Таблица 2. Биохимия
Table 2. Biochemistry profile

Показатель	11.10.2024	22.10.2024
Триглицериды, ммоль/л	1,1	1,05
ХС общий, ммоль/л	7,3	4,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,1	2,9
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5	0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6	1,2
Индекс атерогенности	3,3	–

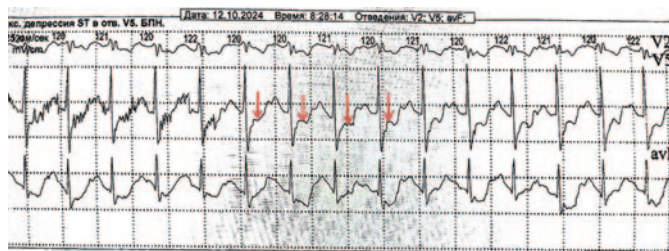
Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

лезни почек 3А стадии (табл. 1, 2). NT-pro BN – 199 пг/мл, СКФ 48 мл/мин – ХБП С3а.

Коронароангиография (лучевой доступ) от 24.10.2024 (рис. 4). Заключение: тип кровоснабжения левый; выявленное расширение коронарных артерий; при контрастировании ЛКА заполняются передняя межжелудочковая артерия, огибающая артерия, далее по коллатералям контрастируют ПКА и ее ветви. Гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

Развернутый клинический диагноз. Основное заболевание: синдром Бланда–Уайта–Гарланда. Эквиваленты стенокардии II–III функционального класса. Закрытие Боталлова протока в 1972 г. Нарушение про-

Рис. 3. Холтеровское мониторирование 14.10.2024.
Fig. 3. ECHO, 10.10.2024.



водимости сердца: полная блокада правой ножки пучка Гиса, преходящая АВ-блокада 1-й степени. Сопутствующие: дислипидемия, атеросклероз аорты, ожирение 1-й степени, МКБ в анамнезе, кисты левой почки, хроническая болезнь почек СЗА, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, вне обострения, хронический геморрой, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника.

Пациентка направлена на консультацию в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» для решения вопроса о проведении хирургической коррекции коронарного кровотока. В плановом порядке назначена консультация гастроэнтеролога, учитывая анамнез и предстоящее хирургическое вмешательство.

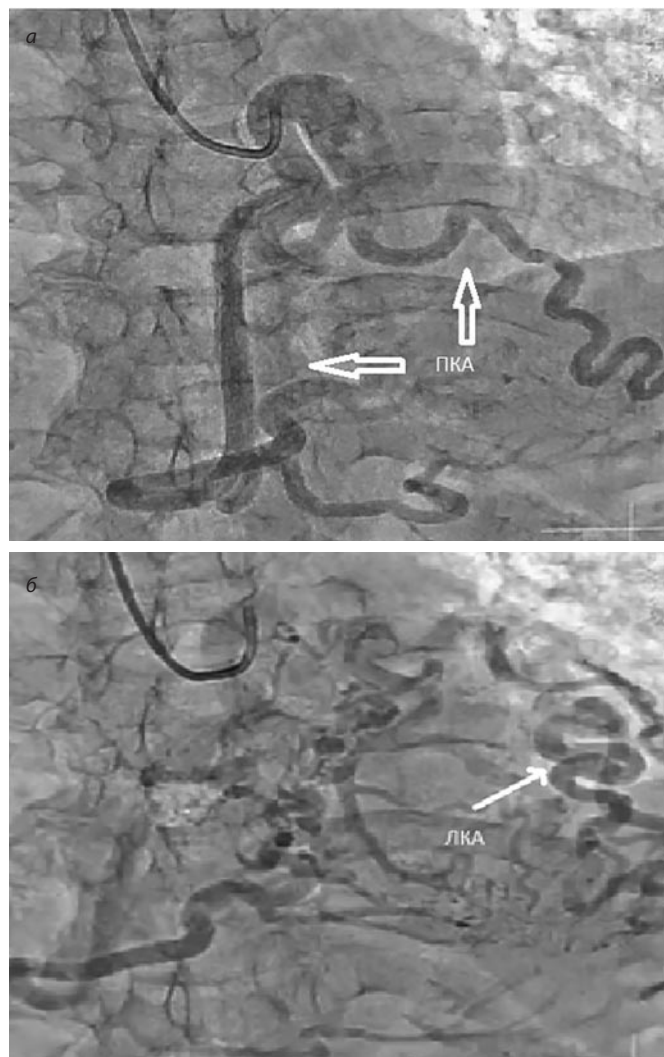
Проводится медикаментозная терапия: бисопролол (Конкор) – 2,5 мг утром под контролем ЧСС, ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС) – 100 мг вечером после ужина, омепразол 20 мг вечером, аторвастатин 40 мг вечером под контролем липидного спектра. Контроль уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа) через 1,3 мес, далее 1 раз в год при достижении целевых значений общего ХС и ЛПНП (целевые значения общего ХС – менее 4,0 ммоль/л, ЛПНП – менее 2,6 ммоль/л).

Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение свидетельствует о трудностях диагностики СБУГ и более благоприятном течении СБУГ при аномалии отхождения ПКА, о наличии масок заболевания (в данном случае маска – ишемическая болезнь сердца, эквивалент

Рис. 4. Коронароангиография от 24.10.2024: а – ПКА и ее ветвь, отходящая от ствола легочной артерии; б – извитая ЛКА, из которой определяется сброс в ПКА.

Fig. 4. Coronary angiography, 24.10.2024: а – RCA and its branch branching off from the pulmonary artery trunk; b – convoluted LCA showing discharge into the RCA.



стенокардии), а также о необходимости проведения хирургической коррекции коронарного кровотока, как единственной адекватной методике лечения СБУГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ishihata T, Takeda H, Katohno E et al. An adult case of Bland–White–Garland syndrome with collaterals from the bronchial artery. *Heart Vessels* 1994;9:218–22.
- Brijesh P, Kottayil M, Karunakaran J et al. Anomalous Origin of Left Coronary Artery From Pulmonary Artery in Older Children and Adults: Direct Aortic Implantation. *Ann Thorac Surg* 2011;91:549–53.
- Cowles RA, Berdon WE. Bland–White–Garland syndrome of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery (ALCAPA). A historical review. *Pediatr Radiol* 2007;37:890–95.
- Bland EF, White PD, Garland J. Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *American Heart Journal* 1933;8(6):787–801.
- Maeder M, Paul R, Ammann P, Rickli H. Bland–White–Garland Syndrome in a 39-Year-Old Mother. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1451–3.
- Yau JM, Singh R, Halpern EJ et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. *Clin Cardiol* 2011;34:204–10.
- Bagur R, Michaud N, Bergeron S et al. Adult Bland–White–Garland Syndrome Presenting as Cardiomyopathy Characterized by Subendocardial Fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:15. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.085
- Isomatsu Y, Imai Y, Shin'oka T et al. Surgical intervention for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: The Tokyo experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:792–7.
- Бураковский В.А., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др. Врожденные пороки сердца. В кн.: Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. М.: Медицина, 1989.

- Burakovsky V.A., Bukharin V.A., Podzolkov V.P. and others. Congenital heart defects. In: Cardiovascular Surgery. Ed. V.I. Burakovsky, L.A. Bokeria. Moscow: Medicine, 1989 (in Russian).
10. Mazurak M, Kusa J. The radiologist's tragedy, or Bland-White-Garland syndrome (BWGS). On the 80(th) anniversary of the first clinical description of ALCAPA (anomalous left coronary artery from the pulmonary artery). *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2014;11:225-9. DOI: 10.5114/kitp.2014.43857
 11. Mittal Kartik, Dey Amit K, Gadewar Rohit et al. Rare case of truncus arteriosus with anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA) and unilateral left pulmonary artery agenesis. *Japanese Journal of Radiology* 2015;33(4):220-4. DOI: 10.1007/s11604-015-0404-7
 12. Prandi FR, Zaidi AN, LaRocca G et al. Sudden Cardiac Arrest in an Adult with Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA): Case Report. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1554. DOI: 10.3390/ijerph19031554
 13. Иванецкий А.В. Роль рентгенологического исследования в диагностике пороков сердца у детей. *Педиатрия*. 1985;(8):55-7. Ivanitsky A.V. The role of X-ray examination in the diagnosis of heart defects in children. *Pediatrics*. 1985;(8):55-7 (in Russian).
 14. Алексеева Ю.М. и др. Редкий случай синдрома Бланда–Уайта–Гарланда у взрослой пациентки. *Кардиология*. 2012;(11):4-14. Alekseeva Yu.M. et al. A rare case of Bland–White–Garland syndrome in an adult patient. *Cardiology*. 2012;(11):4-14 (in Russian).
 15. Eidem BW, Cetta F, O'Leary PW. Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease, 3rd ed.; Wolters Kluwer: Alphen am Rhein, The Netherlands, 2021; pp. 514–530.
 16. Li RJ, Yang Y, Li ZA et al. Right coronary artery arising from the main pulmonary artery: evaluation with 2-dimensional transthoracic echocardiography and multislice computed tomography. *Tex Heart Inst J* 2010;37(3):376-7. PMID: 20548830; PMCID: PMC2879209.
 17. Махалин М.В. Хирургическое лечение дисфункции митрального клапана при синдроме Бланда–Уайта–Гарланда в раннем детском возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. Makhalin M.V. Surgical treatment of mitral valve dysfunction in Bland–White–Garland syndrome in early childhood: Abstract of the dissertation ... Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2007 (in Russian).
 18. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Вахромеева М.Н. и др. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от правой легочной артерии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1997;(4):65. Bokeria L.A., Berishvili I.I., Vakhromeeva M.N. et al. Abnormal divergence of the left coronary artery from the right pulmonary artery. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;(4):65 (in Russian).
 19. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Терапевтические аспекты кардиохирургии. Киев: Здоровье, 1983. Amosov N.M., Bendet Ya.A. Therapeutic aspects of cardiac surgery. Kiev: Zdorovye Publ., 1983 (in Russian).
 20. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. В 2 томах. М.: Медицина, 1987. Belokon N.A., Kuberger M.B. Diseases of the heart and blood vessels in children. A guide for doctors. In 2 volumes. Moscow: Medicine, 1987 (in Russian).
 21. Takeuchi S, Imamura H, Katsumoto K et al. New surgical method for repair of left coronary artery from pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:7-11.
 22. Hu R, Zhang W, Yu X et al. Midterm Surgical Outcomes for ALCAPA Repair in Infants and Children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021;70:2–9. DOI: 10.1055/s-0041-1725978
 23. Mishra A. Surgical management of anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;37:131-43. DOI: 10.1007/s12055-021-01147-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каплунова Вера Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kaplunovavy@mail.ru. SPIN-код: 5326-7363; ORCID: 0000-0002-5864-0938

Кобликов Василий Владимирович – ассистент каф. лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 5221-0523; ORCID: 0000-0002-9661-8686.

Кондрашин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3492-9446

Кочекаева Светлана Александровна – врач-кардиолог отделения кардиологии №1 Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0007-2716-2383

Наймман Юлия Игоревна – канд. мед. наук, зав. отделением кардиологии №1 Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4099-1033

Ольховская Анна Игоревна – студентка 4-го курса, лечебного факультета Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0007-4037-409X

Тюрина Дарья Александровна – студентка 6-го курса, лечебного факультета Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0006-9295-1891

Кузнецов Иван Вадимович – студент 5-го курса, лечебного факультета Института клинической медицины (ИКМ) им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0005-9785-5949

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vera Yu. Kaplunova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kaplunovavy@mail.ru. SPIN code: 5326-7363; ORCID: 0000-0002-5864-0938

Vasily V. Koblikov – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). SPIN code: 5221-0523; ORCID: 0000-0002-9661-8686

Sergey A. Kondrashin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3492-9446

Svetlana A. Kochekaeva – Cardiologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0007-2716-2383

Julia I. Naimann – Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department No. 1., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4099-1033

Anna I. Olkhovskaya – 4th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0007-4037-409X

Darya A. Tyurina – 6th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0006-9295-1891

Ivan V. Kuznetsov – 5th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0005-9785-5949

Поступила в редакцию: 14.04.2025
Поступила после рецензирования: 17.04.2025
Принята к публикации: 22.05.2025

Received: 14.04.2025
Revised: 17.04.2025
Accepted: 22.05.2025



Оригинальная статья

Роль CD14 в патогенезе ревматоидного артрита

В.Б. Калиберденко¹, А.В. Петров¹, А.А. Горлов¹, Э.Р. Загидуллина^{1✉}, Т.С. Пронькина¹,
Е.С. Горбенко¹, Д.И. Бачалова¹, А.И. Баткаева²

¹СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Цель. Выявить возможную корреляцию между концентрацией sCD14 и тяжестью протекания ревматоидного артрита, определить роль в патологическом процессе.

Материал и методы. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и GoogleScholar.

Заключение. CD14 выполняет несколько важных и потенциально различных биологических функций, включая связывание эндотоксина, опосредование клеточного апоптоза, а также регуляцию активации и функций лимфоцитов, выступает в качестве белка острой фазы. sCD14 может служить потенциальной «связью», объясняющей повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемый у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, CD14, моноциты.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Петров А.В., Горлов А.А., Загидуллина Э.Р., Пронькина Т.С., Горбенко Е.С., Бачалова Д.И., Баткаева А.И. Роль CD14 в патогенезе ревматоидного артрита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 86–89. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00635

Оригинальная статья

The role of CD14 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

Vitaly B. Kaliberdenko¹, Andrey V. Petrov¹, Alexander A. Gorlov¹, Emiliya R. Zagidullina^{1✉},
Tatiana S. Pronkina¹, Ekaterina S. Gorbenko¹, Darya I. Bachalova¹, Amina I. Batkaeva²

¹Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

✉m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Objective. To identify a possible correlation between the concentration of sCD14 and the severity of rheumatoid arthritis, to determine its role in the pathological process.

Material and methods. The literature review includes an analysis of scientific papers from the databases PubMed, MEDLINE, Embase, eLibrary, CyberLeninka and GoogleScholars.

Conclusion. CD14 performs several important and potentially different biological functions, including endotoxin binding, mediation of cellular apoptosis, as well as regulation of lymphocyte activation and function, and acts as an acute phase protein. sCD14 may serve as a potential "link" explaining the increased risk of cardiovascular disease observed in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, CD14, monocytes.

For citation: Kaliberdenko V.B., Petrov A.V., Gorlov A.A., Zagidullina E.R., Pronkina T.S., Gorbenko E.S., Bachalova D.I., Batkaeva A.I. The role of CD14 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 86–89 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00635

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание, которое приводит к прогрессирующей инвалидности, системным осложнениям и ранней смерти [1, 2]. РА характеризуется воспалением и гиперплазией синовиальной оболочки, выработкой аутоантител, в том числе ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам, деформацией хрящей и костей, а также системными проявлениями, в том числе сердечно-сосудистыми, легочными, кожными и скелетными нарушениями [2]. При отсутствии раннего и агрессивного лечения РА может привести к потере функции, инва-

лидности, снижению качества жизни и увеличению смертности [3–6].

В настоящее время считается, что начало развития РА имеет мультифакторный характер. Этиологические факторы разделяются на экзогенные (инфекции, особенности внешней среды) и эндогенные (генетическая предрасположенность). Среди инфекционных факторов выделяют микоплазмы, ретровирусы, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, кишечную микрофлору [7].

Особая роль в развитии местных и системных повреждений тканей при РА принадлежит высокомолекулярным иммунным комплексам, которые реагируют с

моноцитами и макрофагами, активируют комплемент и хемотаксис нейтрофилов [8].

Фагоциты как эффекторное звено патологических иммунных реакций при РА, взаимодействуя с иммунными комплексами, выбрасывают в окружающую среду лизосомные ферменты и кислородные радикалы, которые разрушают синовиальную оболочку и хрящи сустава, что придает тканям аутоантигенные свойства. Нейтрофилы и моноциты фагоцитируют иммунные комплексы и продукты разрушения тканей, способствуя удалению их из организма [9].

Моноциты являются важнейшими врожденными эффекторными клетками, играющими ключевую роль в развитии воспаления при РА. Моноциты представляют собой фенотипически неоднородную популяцию иммунных клеток, способных дифференцироваться в макрофаги, дендритные клетки и остеокласты в зависимости от требований микроокружения. Помимо своей основной роли в качестве клеток-предшественников, моноциты функционально специализируются на фагоцитозе инородных частиц, выделяют множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β и CXCL10, и участвуют в выработке активных форм кислорода. Моноциты периферической крови также могут выступать в качестве клеточных биомаркеров для оценки активности РА и реакции на лечение. Исследования показывают, что доля циркулирующих моноцитов положительно коррелирует с активностью РА [10–14].

CD14 и толл-подобные рецепторы (TLR) – это рецепторы распознавания образов, экспрессируемые на различных воспалительных клетках и играющие центральную роль как в защите организма, так и в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, включая РА. CD14 экспрессируется на моноцитах как мембраносвязанный белок и в циркулирующей растворимой форме (sCD14). Вместе с липополисахаридом (ЛПС) и связывающим ЛПС белком sCD14 образует тримолекулярный лиганд, который взаимодействует с комплексом рецепторов TLR4/MD-2 на поверхности клетки. Активация этого комплекса приводит к активации механизмов врожденной защиты организма, стимулируя выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1 β , два основных медиатора воспаления, участвующих в патогенезе РА [15–17].

Помимо участия в связывании TLR, было высказано предположение, что экспрессия sCD14 представляет собой реакцию острой фазы. В соответствии с этим концентрация sCD14 в сыворотке крови повышена при ряде воспалительных заболеваний, включая РА, заболевания пародонта, артрит, вызванный кристаллами, реактивный артрит, атопический дерматит, системную красную волчанку и болезнь Кавасаки. Кроме того, снижение концентрации sCD14 коррелирует с реакцией на лечение в проспективном исследовании, посвященном ингибированию ФНО- α у ограниченного числа пациентов с РА [18–21].

Эти наблюдения подтверждают потенциальную роль sCD14 в патогенезе заболевания, но факторы, влияющие на экспрессию sCD14 при РА, до конца не изучены. В частности, не проводилось крупномасштабных комплексных исследований, изучающих взаимосвязь между концентрацией sCD14 и показателями активности РА. Такое исследование могло бы дать представление о том, какие проявления РА наиболее тесно связаны с реакциями острой фазы sCD14. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в CD14 (5q31) коррелируют с концентрацией sCD14 в крови в различных группах населения, таких как женщины репродуктивного возраста, младенцы, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровые люди. Однако ни одно исследование не показало, влияют ли генетические вариации CD14 на концентрацию sCD14 при РА [22–25].

В одном исследовании [26] предположили, что концентрация sCD14 будет выше у пациентов с более тяжелой формой РА (индекс DAS-28) и более выраженными маркерами активности заболевания (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, С-реактивный белок). Концентрации растворимого CD14 в сыворотке измерялись у пациентов с РА (n=1270) и контрольной группы (n=186), в которую вошли здоровые люди (n=127) и пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; n=59). У пациентов с РА с помощью порядковой логистической регрессии изучались связи между факторами, влияющими на течение заболевания, включая демографические данные, показатели активности РА. Концентрация sCD14 в крови была выше у пациентов с РА по сравнению со всеми контрольными группами в совокупности ($p < 0,0001$). Медиана концентрации sCD14 составила 1952,3 нг/мл у пациентов с РА (интерквартильный размах от 1617,1 до 2340,0 нг/мл) и 1688,1 нг/мл у здоровых людей (интерквартильный размах от 1423,3 до 2023,9 нг/мл). В контрольной группе концентрация sCD14 была выше у лиц с ХОБЛ по сравнению со здоровыми контрольными группами ($p = 0,0008$). Минимальные уровни CD14 в контрольной группе с ХОБЛ (медиана 1925,8 нг/мл) приблизились к таковым у пациентов с РА ($p = 0,54$ для сравнения РА и ХОБЛ). У лиц с РА наблюдались умеренные, но весьма значимые корреляции квартилей sCD14 с исходным уровнем СОЭ ($r = 0,17$, $p < 0,001$) и концентрациями hsCRP ($r = 0,34$, $p < 0,001$). Немодифицированными факторами, связанными с более высокими концентрациями sCD14 у пациентов с РА, были более старший возраст, принадлежность к белой расе (по сравнению с афроамериканцами), более низкий индекс массы тела, большее количество сопутствующих заболеваний, положительная реакция на HLA-DRB1 SE и показатели, указывающие на повышенную активность РА – наличие подкожных узелков, повышенный уровень С-реактивного белка и СОЭ, большее количество пораженных суставов и более высокие оценки по шкале DAS28. У пациентов с РА с низким уровнем активности заболевания концентрация была выше, чем у контрольной группы – была выдвинута гипотеза, что sCD14 может

быть особенно чувствительным показателем острой фазы при РА. Сходство концентраций в сыворотке крови, наблюдаемое при РА и ХОБЛ, позволяет предположить, что воспалительные процессы, в которых участвует sCD14, могут быть связаны с обоими этими хроническими заболеваниями.

sCD14 вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов посредством TLR-4 и способствует пролиферации этих клеток. Фибробластоподобные синовиоциты (FLS) обладают двойственными характеристиками как «пассивные участники реакции», так и «импринтированные агрессоры», т.е. наличие активированных FLS отражает провоспалительную среду, но, с другой стороны, они также выступают в качестве основных инициаторов воспаления, постоянно синтезируя цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы и молекулы адгезии. Такое поведение позволяет предположить, что терапия, направленная на FLS, может стать новым подходом к использованию биологических соединений, подавляющих синтез ключевых воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α [27, 28].

Синовиальная жидкость пациентов с РА содержит высокие концентрации sCD14. Чтобы изучить его потенциальную роль в патогенезе РА, проводилось исследование [29], целью которого было определить, передает ли sCD14 сигнал фибробластоподобным синовиоцитам пациентов с РА (RA-FLS). Индукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов при стимуляции RA-FLS sCD14 определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуноферментного анализа. Пролиферацию клеток оценивали с помощью анализа BrdU. Для блокирования передачи сигналов TLR-4 использовали LPS-RS, антагонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4).

RA-FLS вырабатывают различные цитокины и молекулы, которые регулируют рост, воспаление, ангиогенез и привлечение клеток [28]. Было обнаружено, что sCD14 повышает экспрессию мРНК ИЛ-8, ICAM-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , GM-CSF, CCL5, CXCL10, MMP-3, RANKL и COX-2 при РА. Эти результаты показывают, что sCD14 индуцирует экспрессию нескольких различных цитокинов, хемокинов и медиаторов при РА, и позволяют предположить, что sCD14 участвуют в патогенезе РА,

способствуя воспалению, гиперплазии, неоангиогенезу, локальной инфильтрации иммунных клеток, остеокластогенезу и разрушению матрикса.

Активная пролиферация FLS при РА способствует образованию паннуса [30]. Относительно высокие концентрации sCD14 способствуют пролиферации RA-FLS. Эти результаты позволяют предположить, что sCD14 может быть вовлечен в стимуляцию синовиальной гиперплазии.

Заключение

sCD14 выполняет несколько важных и потенциально различных биологических функций, включая связывание эндотоксина, опосредование клеточного апоптоза, а также регуляцию активации и функций лимфоцитов, выступает в качестве белка острой фазы. Также наблюдается значимая корреляция концентрации sCD14 в сыворотке крови с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 у пациентов с различными формами РА; на концентрацию sCD14 сильнее всего влияют такие факторы, как возраст, раса, индекс массы тела, сопутствующие заболевания и степень активности РА. sCD14 может служить потенциальной «связью», объясняющей повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемый у больных РА.

sCD14 оказывает провоспалительное действие на RA-FLS через TLR-4, а также способствует их пролиферации; влияние sCD14 на RA-FLS усиливается в присутствии ФНО- α или ИЛ-17A.

Было выявлено, что sCD14 самостоятельно способен усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов, а также способствовать их пролиферации даже при низких концентрациях.

Остается неизвестным, имеют ли различия в острофазовой реакции sCD14 важное клиническое значение, насколько велика его роль как провоспалительного эндогенного активатора при РА. Это направление требует дальнейшего изучения.

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

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Петров Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: petroff14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6398-2545

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Andrey V. Petrov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: petroff14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6398-2545

Горлов Александр Александрович – ассистент каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Загидулина Эмилия Рафиевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Пронькина Татьяна Сергеевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Горбенко Екатерина Сергеевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: rogalik007@list.ru; ORCID: 0009-0008-8051-7347

Бачалова Дарья Ивановна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: daryabachalova@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6084-7453

Баткаева Амина Ильдаровна – студент ФГБОУ высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». E-mail: batkaevaamin@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3188-2839

Alexander A. Gorlov – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Emiliya R. Zagidullina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Tatiana S. Pronkina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Ekaterina S. Gorbenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rogalik007@list.ru; ORCID: 0009-0008-8051-7347

Darya I. Bachalova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: daryabachalova@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6084-7453

Amina I. Batkaeva – Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: batkaevaamin@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3188-2839

Поступила в редакцию: 15.04.2025

Поступила после рецензирования: 23.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

Received: 15.04.2025

Revised: 23.04.2025

Accepted: 15.05.2025



IX Съезд Ревматологов

с международным участием

3 – 5 июля 2025г., г. Москва

На правах рекламы

Приглашаем вас стать частью самого масштабного события мира ревматологии этого года!
IX Съезд ревматологов с международным участием состоится 3–5 июля 2025 года.
 Место проведения: **Азимут Олимпик Сити, г. Москва, Олимпийский просп., 18/1, м. Проспект Мира.**

Обратите внимание: для начисления баллов НМО необходимо очное участие.
 Присоединяйтесь, регистрируйтесь и отправляйте тезисы прямо сейчас на официальном сайте Ассоциации ревматологов России – <https://rheumatolog.ru/>.

По вопросам участия: info@rheumatolog.ru





Клинический случай

Клинический случай: хирургическое лечение интрахиазмального кровоизлияния

П.И. Кушнирук^{1,2}✉, К.Г. Филатов^{1,2}, А.В. Филатова^{1,2}, А.Е. Бусыгин^{1,2}, И.Г. Шошинов^{1,2}, С.К. Мирзоян^{1,2}, С.В. Вадюнин^{1,2}, В.Э. Ломакина^{1,2}, С.С. Маслова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», Волгоград, Россия

✉pkushniruk@mail.ru

Аннотация

В представленной работе рассматривается клинический случай интрахиазмального кровоизлияния. Пациент В., 51 год, поступил в стационар с жалобами на острую потерю зрения справа и резкое ухудшение зрения слева, умеренную диффузную головную боль. При обследовании выявлено образование хиазмы зрительных нервов, имеющее признаки кровоизлияния в подострой стадии. В ходе операции обращали внимание резко увеличенные перекрест зрительных нервов и начальные отделы правого зрительного тракта серо-синего цвета. При рассечении пиальной оболочки хиазмы на глубине 1 мм обнаружено плотное кистозное образование, из полости которого удалены массы, соответствующие гематоме в стадии организации. В раннем послеоперационном периоде пациент отметил улучшение зрения на левый глаз. Описанный клинический случай демонстрирует возможность ранней декомпрессии хиазмы зрительных нервов, радикального удаления хиазмальных гематом без значительного ухудшения неврологического и зрительного дефицита в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хиазма, кровоизлияние, апоплексия хиазмы, интрахиазмальное кровоизлияние.

Для цитирования: Кушнирук П.И., Филатов К.Г., Филатова А.В., Бусыгин А.Е., Шошинов И.Г., Мирзоян С.К., Вадюнин С.В., Ломакина В.Э., Маслова С.С. Клинический случай: хирургическое лечение интрахиазмального кровоизлияния. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 90–93. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00636

Clinical Case

Clinical case: surgical treatment of intrachiasmal hemorrhage

P.I. Kushniruk^{1,2}✉, K.G. Filatov^{1,2}, A.V. Filatova^{1,2}, A.E. Busygin^{1,2}, I.G. Shoshinov^{1,2}, S.K. Mirzoyan^{1,2}, S.V. Vadyunin^{1,2}, V.E. Lomakina^{1,2}, S.S. Maslova^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

✉pkushniruk@mail.ru

Abstract

This article discusses a clinical case intrachiasmal hemorrhage. Patient V., 51 y.o. entered the hospital with complaints of a lack of vision in the right eye, a severe deterioration in the vision in the left eye and a diffuse headache. The examination revealed optic nerve chiasm change having the features of hemorrhage in the subacute phase. During the operation, pay attention significantly increased and gray-blue color optic chiasm and the initial sections of the right optic tract. When dissecting the pial membrane of the chiasm at a depth of 1 mm, a dense cystic formation was found. The masses corresponding to the hematoma in the organization stage are removed from the cavity of the cystic formation. In the early postoperative period, the patient noted an improvement in vision in the left eye. The described clinical case demonstrates the possibility of early decompression of optic and the importance of radical removal of chiasmatic hematomas without significant deterioration of the neurological and visual deficit in the postoperative period.

Key words: chiasma, hemorrhage, chiasm apoplexy, intrachiasmal hemorrhage.

For citation: Kushniruk P.I., Filatov K.G., Filatova A.V., Busygin A.E., Shoshinov I.G., Mirzoyan S.K., Vadyunin S.V., Lomakina V.E., Maslova S.S. Clinical case: surgical treatment of intrachiasmal hemorrhage. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 90–93 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00636

Введение

Одной из редко встречающихся патологий, вызывающих острое нарушение зрительной функции и проявляющихся значительными выпадениями полей зрения, является интрахиазмальное кровоизлияние. В иностранной литературе также часто употребляется термин «апоплексия хиазмы» [1, 2]. Первичные, самопроизвольные кровоизлияния в перекрест зрительных нервов встречаются крайне редко. Наиболее часто они носят вторичный характер на фоне имеющейся патологии хиазмально-селлярной области и среди них основное место занимают кавернозные ангиомы (КА) хиазмы [3, 4]. Они составляют менее 1%

всех внутричерепных КА [5], а встречаемость их в популяции составляет 0,2–0,4%. Реже причиной интрахиазмальных кровоизлияний становятся артериовенозные мальформации хиазмы [2], кровоизлияния из аденом гипофиза [1], глиомы хиазмы [6], а также черепно-мозговые травмы [7]. Параклиническая диагностика источника кровоизлияния часто не представляется возможной, что можно объяснить наличием скрытых сосудистых аномалий хиазмы, для выявления которых недостаточно обычных ангиографических методов исследования.

В данном сообщении представлен случай хирургически верифицированной интрахиазмальной гематомы,

клинически проявившейся прогрессирующими зрительными нарушениями.

Описание клинического случая

Пациент В., 51 год, поступил в стационар с жалобами на полное отсутствие зрения справа, резкое ухудшение зрения слева и умеренную диффузную головную боль.

За две недели до госпитализации на фоне повышения артериального давления у пациента появились жалобы на головокружение, диффузную головную боль, снижение зрения на оба глаза, которое в течение двух недель постепенно прогрессировало. Вечером, за день до госпитализации, пациент отметил резкое снижение зрения на правый глаз.

На момент поступления в стационар пациент находился в ясном сознании. При неврологическом осмотре было выявлено полное выпадение поля зрения справа с девиацией OD кнаружи и сохранение незначительного сектора с назальной стороны слева. Клинико-лабораторное обследование не выявило отклонений от нормы.

При осмотре офтальмолога выявлены симптомы частичной атрофии зрительных нервов OU, а также признаки поражения хиазмы с преимущественным вовлечением правого зрительного нерва. VOD=0; VOS=0,08. Поля зрения: сохранен незначительный сектор с назальной стороны с выпадением точки фиксации (рис. 1). Фотореакция крайне вялая. Девиация OD кнаружи. Глазное дно: OD – диск зрительного нерва белый, резко деколорирован, границы подчеркнуты четкие, сосуды узкие, извиты, склерозированы; OS – диск зрительного нерва серый, границы четкие, сосуды аналогичны OD. В макуле – пигментированный дистрофический очаг.

При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 2) в супраселлярной области выявлено объемное образование 16×25×16 мм неправильной округлой формы с четкими, неровными контурами, неомогенно гиперинтенсивное на T1- и T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR, достоверно не накапливающее контрастное вещество. Образования имели признаки, характерные для крови в подострой и/или хронической стадии геморагии.

Для исключения артериальной аневризмы, выявления иных сосудистых аномалий проведена нативная компьютерная томография (КТ) головного мозга и КТ-ангиография. В области хиазмы визуализировано округлое объемное образование с четкими контурами, не накапливающее контрастное вещество при его внутривенном введении. Отмечалось умеренное смещение вверх отрезков A1 сегментов передних мозговых артерий с обеих сторон.

Через сутки после поступления пациенту выполнено хирургическое вмешательство. После правосторонней птериональной краниотомии осуществлен доступ к хиазмально-селлярной области. Осмотр интракраниальных отделов зрительных путей после пересечения арахноидальных сращений не выявил патологических новообразований в хиазмальной цистерне. Пиальная мембрана зрительных структур была интактной с четким сосудистым рисунком. Обращали внимание резко уве-

Рис. 1. Поля зрения Пациента В. (до оперативного лечения).
Fig. 1. Visual fields of patient V. (before surgery).

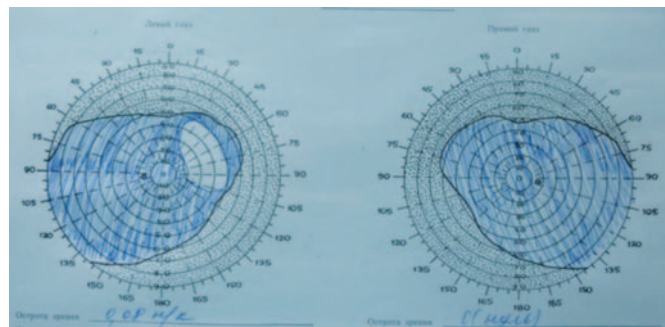
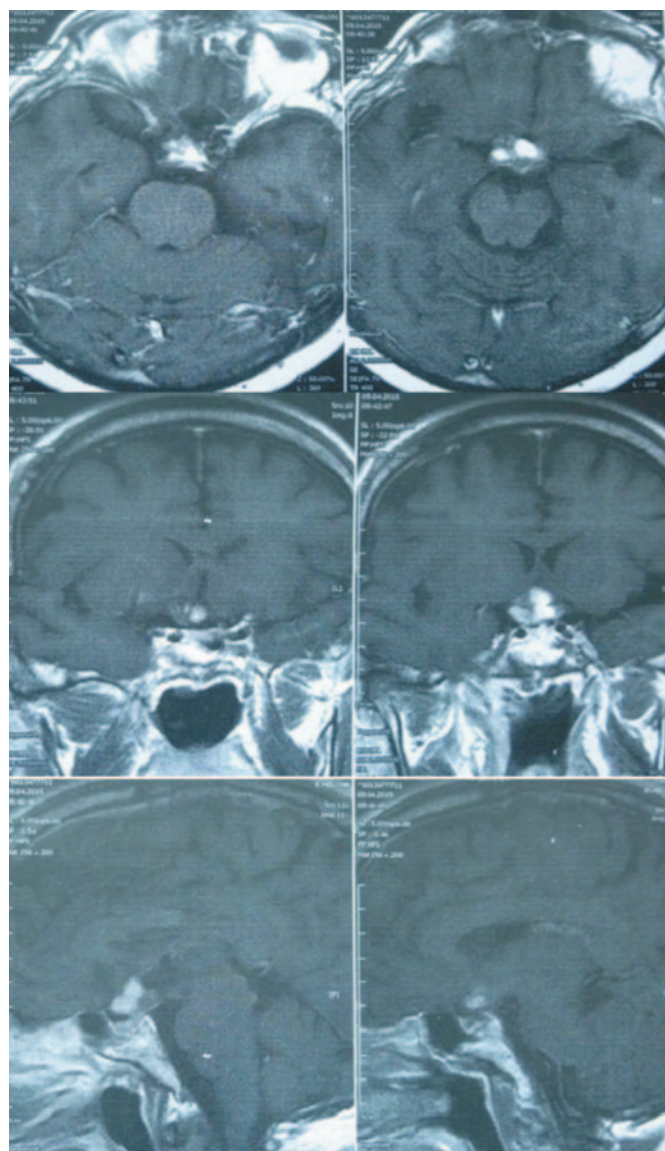


Рис. 2. МРТ головного мозга Пациента В. (в трех проекциях).
Fig. 2. Brain MRI of patient V. (three planes).



личенные перекрест зрительных нервов и начальные отделы правого зрительного тракта серо-синего цвета и малоподвижные из-за наличия плотного интрахиазмального образования (рис. 3). После коагуляции сосудов латеральных отделов хиазмы произведено рассечение пиальной оболочки в продольном направлении. На глубине 1 мм обнаружено плотное кистозное образова-

Рис. 3. Интраоперационный снимок: измененная хиазма зрительных нервов до удаления интрахиазмального объемного образования.

Fig. 3. Intraoperative image: altered optic chiasm before removal of the intrachiasmatic mass.



Рис. 4. Интраоперационный снимок: интрахиазмальное объемное образование коричневого цвета.

Fig. 4. Intraoperative image: brown intrachiasmatic mass.

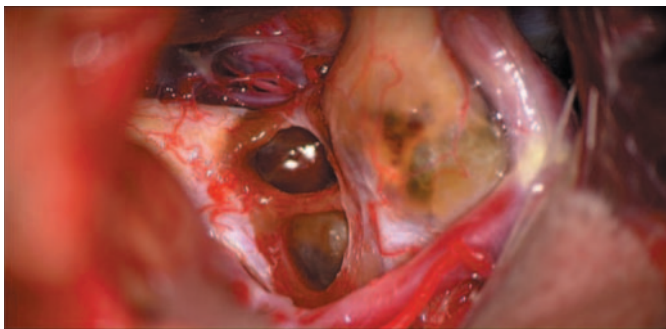


Рис. 5. Интраоперационный снимок: интрахиазмальная инкапсулированная гематома удалена totally.

Fig. 5. Intraoperative image: totally removed intrachiasmatic encapsulated hematoma.



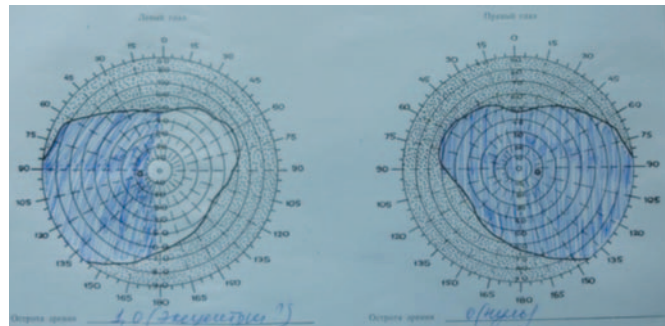
ние (рис. 4), толстая стенка (около 1 мм) которого расчистана. Из полости образования удалены коричневые, однородные массы, густой консистенции, соответствующие гематоме в стадии организации. По завершении интракапсулярной декомпрессии плотные стенки отделены от прилежащих волокон хиазмы и правого зрительного тракта. Патологическое образование удалено totally (рис. 5). Рана закрыта послойно.

Гистологическое исследование выявило сгустки крови в стадии организации, стенка образования была представлена фиброзной тканью с фокусами кровоизлияний.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольной МРТ головного мозга на седь-

Рис. 6. Поля зрения Пациента В. (10-е сутки после оперативного лечения).

Fig. 6. Visual fields of patient V. (day 10 after surgery).



мые сутки после оперативного лечения: объемное образование в области хиазмально-селлярной области не выявляется.

В раннем послеоперационном периоде пациент отметил улучшение зрения на левый глаз. При офтальмологическом осмотре через 10 дней после операции – хиазмальный синдром с преимущественным поражением правого зрительного нерва. VOD=0 (ноль); VOS=1,0 (эксцентрично) (рис. 6). Глазные щели D=S, зрачки OD=OS, прямая фотореакция на OD abs, на OS – содружественная. Девиация OD кнаружи. На OS глазодвигательных нарушений нет. На глазном дне явления частичной атрофии зрительных нервов OU.

Обсуждение

Кровоизлияние в перекрест зрительных нервов приводит к образованию интрахиазмальной гематомы, вызывающей компрессию зрительных путей с последующим необратимым их повреждением, и характеризуется развитием клинической картины острого хиазмального синдрома, характеризующегося резкой, чаще частичной, потерей зрения, уменьшением зрительных полей в сочетании с головной болью, обычно носящей ретробульбарный характер.

В литературе описано значительное количество случаев интрахиазмальных кровоизлияний с развитием описанной клинической картины. В большинстве из них причиной образования гематомы являлись кавернозные ангиомы [3, 8, 11, 12], реже – артериовенозные мальформации, глиомы хиазмы [2], кровоизлияния из аденом гипофиза [1], глиомы хиазмы [6], крайне редко происходят спонтанные кровоизлияния в зрительный перекрест, когда при ревизии ложа удаленной гематомы не обнаруживается ни одна из вышеуказанных патологий, а также отдельное место занимают кровоизлияния в хиазму травматического генеза [7]. В описанном нами случае ревизия ложа удаленной гематомы не выявила никаких аномалий в структуре хиазмы. Отсутствие иных патологий хиазмально-селлярной области и травматического анамнеза позволяет нам предположить, что кровоизлияние носило спонтанный характер.

В случае выявления интрахиазмальных кровоизлияний необходимо срочное оперативное лечение с целью удаления гематомы и декомпрессии зрительных путей, а также для выявления и устранения морфологической причины образования гематомы с целью предотвраще-

ния рецидивных кровоизлияний [3, 12]. В большинстве случаев хирургического лечения патологий перекреста зрительных нервов применялся птериональный доступ [3, 5, 9], который использовался и в нашем клиническом наблюдении. Реже описывается применение различных видов фронтальных доступов [9] и один случай трансфеноидального доступа [10].

Большинство авторов сходятся во мнении, что ранняя декомпрессия хиазмы приводит к регрессу зрительных нарушений вплоть до полного восстановления функции [3, 6, 9]. В случае пациента В. произошло улучшение зрения на левый глаз с увеличением поля зрения по сравнению с дооперационным уровнем, что объясняется меньшим вовлечением в патологический процесс левых отделов зрительных путей.

Заключение

Описанный нами клинический случай демонстрирует возможность ранней декомпрессии хиазмы зрительных нервов, радикального удаления хиазмальных гематом, распространяющихся на другие отделы зрительных путей с использованием современных микрохирургических техник без значительного ухудшения неврологического и зрительного дефицита в послеоперационном периоде. Максимально ранняя диагностика интрахиазмального кровоизлияния позволяет провести адекватную микрохирургическую декомпрессию хиазмы, профилактику рецидивного кровоизлияния, а также способствует сохранению и восстановлению зрительной функции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Pakzaban P, Westmark K, Westmark R. Chiasmal apoplexy due to hemorrhage from a pituitary adenoma into the optic chiasm: case report. *Neurosurgery* 2000;46(6):1511-3.
2. Lavin PJ, McCrary JA 3rd, Roessmann U, Ellenberger C Jr. Chiasmal apoplexy: hemorrhage from a cryptic vascular malformation in the optic chiasm. *Neurology* 1984;4(8):1007-11.
3. Morais N, Mascarenhas AL, Soares-Fernandes JP, Moreira da Costa JA. Cranial nerve cavernous malformations causing trigeminal neuralgia and chiasmal apoplexy: Report of 2 cases and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2012;3:105.
4. Trentadue M, Mucell RPi, Piovani E, Pizzini FB. Incidental optochiasmatic cavernoma: Case report of an unusual finding on 3 Tesla MRI. *Neuroradiol J* 2016;29(4):289-94.
5. Xianbin N, Kan Xu, Qi Luo et al. Uncommon cavernous malformation of the optic chiasm: a case report. *Eur J Med Res* 2012;17(1):24.
6. Arrese I, Sarabia R, Zamora T. Chiasmal haemorrhage secondary to glioma with unusual MRI appearance. *Neurocirugia (Astur)* 2014;25(3):136-9.
7. Hassan A, Crompton JL, Sandhu A. Traumatic chiasmal syndrome: a series of 19 patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30(4):273-80.
8. Ozer E, Kalemci O, Yücesoy K, Canda S. Optochiasmatic cavernous angioma: Unexpected diagnosis. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47:128-33.
9. Crocker M, DeSouza R, King A, Connor S, Thomas N. Cavernous Hemangioma of the Optic Chiasm: A Surgical Review. *Skull Base* 2008;18(3):201-12.
10. Reilly PL, Oatey PE. Optic nerve apoplexy: report of two cases. *J Neurosurg* 1986;64:313-6.
11. Dong Wuk Son, Sang Weon Lee, Chang Hwa Choi. Cavernous Malformation of the Optic Chiasm: Case Report. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44:88-90.
12. Sumit Bansal, Ashish Suri, Vaishali Suri, Aanchal Kakkar. Apoplexy in Optochiasmatic Cavernous Hemangioma Causing Visual Diminution: A Case Report. *Indian J Neurosurg* 2016;5:185-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

П.И. Кушнирук – врач-нейрохирург, канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», руководитель Регионального нейрохирургического центра ГБУЗ «ВОКБ №1». E-mail: pkushniruk@mail.ru

К.Г. Филатов – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург НХО-2, ГБУЗ «ВОКБ №1»

А.В. Филатова – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург ЦАОП, ГБУЗ «ВОКБ №1»

А.Е. Бусыгин – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург НХО-1, ГБУЗ «ВОКБ №1»

И.Г. Шошин – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург, зав. НХО-2, ГБУЗ «ВОКБ №1»

С.К. Мирзоян – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург НХО-1, ГБУЗ «ВОКБ №1»

С.В. Вадюнин – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейрохирург НХО-2, ГБУЗ «ВОКБ №1»

В.Э. Ломакина – асс. каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-нейроофтальмолог НХО-2, ГБУЗ «ВОКБ №1»

С.С. Маслова – асс. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «ВолГМУ», врач-невролог НХО-2, ГБУЗ «ВОКБ №1»

Поступила в редакцию: 10.02.2025

Поступила после рецензирования: 21.02.2025

Принята к публикации: 27.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

P.I. Kushniruk – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1. E-mail: pkushniruk@mail.ru

K.G. Filatov – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

A.V. Filatova – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

A.E. Busygin – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

I.G. Shoshinov – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

S.K. Mirzoyan – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

S.V. Vadyunin – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

V.E. Lomakina – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

S.S. Maslova – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1

Received: 10.02.2025

Revised: 21.02.2025

Accepted: 27.02.2025



Нейропротекция и метаболизм: роль адипокинов в патогенезе и терапии эпилепсии

А.Р. Галимов¹, Ч.Т. Ле², А.М. Абдурегимов³, В.Ю. Усов², А.А. Михеева³, А.Ю. Нестерёнок³, А.Е. Полысаев³, Ю.И. Беляева⁴, А.Р. Чамбель-Пашаева⁵, А.Д. Конева⁵, С.Ю. Луценко⁵, М.Г. Мкртчян⁶, А.А. Масляникова⁷, Н.А. Офлиди⁷

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», Псков, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

✉ galimovajrat457@gmail.com

Аннотация

Эпилепсия остается одним из наиболее распространенных и социально значимых хронических неврологических заболеваний, требующих поиска новых терапевтических подходов. В последние годы все больше внимание уделяется роли адипокинов – биологически активных веществ, синтезируемых жировой тканью, – в патогенезе эпилепсии. Такие адипокины, как лептин, апелин, адипонектин, висфатин и васпин, проявляют нейропротективные, противовоспалительные и метаболические регулирующие свойства. Экспериментальные модели показали их способность снижать уровни провоспалительных цитокинов, подавлять окислительный стресс, стабилизировать нейронную активность и оказывать влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, кетогенная диета, как немедикаментозный метод терапии фармакорезистентной эпилепсии, также изменяет уровни определенных адипокинов, что подтверждает их участие в регуляции судорожной активности. Несмотря на накопленные данные, требуется проведение дополнительных клинических и доклинических исследований для более полного понимания механизмов действия адипокинов и их терапевтического потенциала. Включение этих молекул в схемы лечения может способствовать разработке новых персонализированных стратегий для контроля эпилепсии и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: адипокины, эпилепсия, лептин, адипонектин, апелин, васпин, висфатин, химерин, судороги, эпилептический приступ.

Для цитирования: Галимов А.Р., Ле Ч.Т., Абдурегимов А.М., Усов В.Ю., Михеева А.А., Нестерёнок А.Ю., Полысаев А.Е., Беляева Ю.И., Чамбель-Пашаева А.Р., Конева А.Д., Луценко С.Ю., Мкртчян М.Г., Масляникова А.А., Офлиди Н.А. Нейропротекция и метаболизм: роль адипокинов в патогенезе и терапии эпилепсии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 94–100. DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4529

Neuroprotection and metabolism: the role of adipokines in the pathogenesis and therapy of epilepsy

Ayrat R. Galimov¹, Chi Tai Le², Abduragim M. Abduragimov³, Vladislav Yu. Usov², Anastasia A. Mikheeva³, Alexey Yu. Nesterenok³, Alexander E. Polysaev³, Yulia I. Belyaeva⁴, Ayshe R. Chambel-Pashaeva⁵, Anastasia D. Koneva⁵, Svetlana Yu. Lutsenko⁵, Meri G. Mkrtchyan⁶, Anastasia A. Maslyanikova⁷, Nikolai A. Ofliidi⁷

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² Pskov State University, Pskov, Russia;

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁶ Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ galimovajrat457@gmail.com

Abstract

Epilepsy remains one of the most widespread and socially significant chronic neurological diseases requiring the search for new therapeutic approaches. In recent years, more and more attention has been paid to the role of adipokines, biologically active substances synthesized by adipose tissue, in the pathogenesis of epilepsy. Adipokines such as leptin, apelin, adiponectin, visfatin, and vaspin exhibit neuroprotective, anti-inflammatory, and metabolically regulating properties. Experimental models have shown their ability to reduce levels of pro-inflammatory cytokines, suppress oxidative stress, stabilize neuronal activity, and influence the permeability of the blood-brain barrier. In addition, the ketogenic diet, as a non-drug treatment for pharmacoresistant epilepsy, also changes the levels of certain adipokines, which confirms their involvement in the regulation of seizure activity. Despite the accumulated data, additional clinical and preclinical studies are required to better understand the mechanisms of action of adipokines and their therapeutic potential. The inclusion of these molecules in treatment regimens may contribute to the development of new personalized strategies to control epilepsy and improve patients' quality of life.

Keywords: adipokines, epilepsy, leptin, adiponectin, apelin, vasin, visfatin, chimerin, seizures, epileptic seizure.

For citation: Galimov A.R., Le Ch.T., Abduragimov A.M., Usov V.Yu., Mikheeva A.A., Nesterenok A.Yu., Polysaev A.E., Belyaeva Yu.I., Chamber-Pashaeva A.R., Koneva A.D., Lutsenko S.Yu., Mkrtchyan M.G., Maslyanikova A.A., Ofliidi N.A. Neuroprotection and metabolism: the role of adipokines in the pathogenesis and therapy of epilepsy. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 94–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4529

Введение

Эпилепсия – хроническое заболевание, затрагивающее около 65 млн человек по всему миру и представляющее серьезную проблему для здравоохранения [1]. У пациентов с эпилепсией риск преждевременной смерти в три раза выше, чем у здоровых людей. Международная Противозепилептическая Лига (ILAE) классифицирует эпилепсию по типу припадков, эпилептиформным расстройствам и синдромам [2]. Заболеваемость составляет 61,4 случая на 100 тыс. человек, при этом в странах с низким доходом она значительно выше [3].

Патогенез эпилепсии связан с дисбалансом между возбуждающими (например, глутаматом) и тормозящими (например, гамма-аминомасляной кислотой) медиаторами, что повышает нейрональную возбудимость. Развитию заболевания могут способствовать гипоксия, окислительный стресс и генетические нарушения, влияющие на эпигенетическое состояние ДНК и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4].

В последние годы внимание исследователей привлекают адипокины – сигнальные белки жировой ткани, такие как лептин и резистин, которые регулируют метаболизм и участвуют в нейровоспалении и нейропластичности, влияя на патофизиологию эпилепсии [5].

Цель – обобщить современные литературные данные, посвященные роли адипокинов в патогенезе эпилепсии, а также оценить возможность их использования в качестве мишеней для таргетной терапии эпилепсии.

Материал и методы

Проведен поиск публикаций в электронной базе данных PubMed/MEDLINE и поисковой системе Google Scholar. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «адипокины», «эпилепсия», «лептин», «адипонектин», «апелин», «васпин», «резистин», «висфатин», «химерин», «судороги», «эпилептический приступ», «припадки», «жировая ткань»; adipokines, epilepsy, leptin, adiponectin, apelin, vaspin, visfatin, chimerin, seizures, epileptic seizures, seizures, Resistin, adipose tissue. Поиск выполнялся среди исследований, опубликованных до октября 2024 г.

В результате поиска по ключевым словам в общей сложности обнаружено 16 759 научных статей. После фильтрации, включающей ограничение только научными статьями на английском и русском языках, установление временного диапазона с 2000 по 2024 г. и удаление дубликатов, для дальнейшего анализа отобрано 12 781 статей. На следующем этапе проанализированы названия и аннотации отобранных статей, в результате чего было исключено 11 297 статей. Полные тексты оставшихся 1484 статей были тщательно проверены для обеспечения качества и актуальности научной литературы, включенной в процесс отбора. На более

позднем этапе каждое исследование подверглось детальной оценке.

Полнотекстовые версии статей оценивались на предмет соответствия следующим критериям включения:

- работа опубликована на английском или русском языках;
 - работа опубликована в рецензируемом научном издании;
 - работа представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование, содержащее указанные ключевые слова;
 - работа затрагивает аспекты влияния адипокинов на эпилепсию;
 - в работе описывается жировая ткань и адипокины.
- После процедуры отбора в обзор включены 50 статей.

Результаты и обсуждение

Жировая ткань рассматривается как активный метаболический и эндокринный орган, участвующий в регуляции энергетического баланса и множестве физиологических функций [6]. Она представлена двумя основными типами: белой (WAT), накапливающей энергию, и бурой (BAT), обеспечивающей термогенез. Также выделяют бежевую жировую ткань (BeAT), обладающую промежуточными функциями [7].

WAT подразделяется на подкожную и висцеральную жировую ткань, при этом последняя ассоциируется с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Жировая ткань синтезирует адипокины – сигнальные молекулы, действующие паракринно и аутокринно, регулирующие воспалительные процессы, метаболизм глюкокортикоидов и половых стероидов [8].

Свыше 600 адипокинов воздействуют на различные органы, включая центральную нервную систему (ЦНС), через рецепторы, локализованные в гипоталамусе, печени и скелетных мышцах, влияя на питание, обмен веществ и нейровоспаление [9].

Лептин – цитокиноподобный адипокин, синтезируемый в белой жировой ткани, играет ключевую роль в регуляции аппетита и энергетического обмена [10]. Рецепторы лептина широко представлены в гиппокампе и участвуют в регуляции нейровоспаления, пластичности и нейротрофической активности. Из всех изоформ его рецепторов только изоформа-b обладает способностью эффективно передавать сигналы в клетки [11].

Адипонектин, секретируемый зрелыми адипоцитами, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. Его рецепторы (AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгерин) экспрессируются в различных отделах головного мозга, включая гиппокамп и гипоталамус, и влияют на нейрогенез и синаптическую передачу [12].

Апелин – пептид, активирующий рецептор APJ, связанный с G-белком. Он экспрессируется в ЦНС, сердце, почках и других органах. Апелин-13, одна из его активных форм, обладает нейропротекторными свойствами,

участвует в регуляции иммунного ответа и может влиять на проницаемость ГЭБ [13].

Васпин (серпин A12) впервые обнаружен в висцеральной жировой ткани. Он обладает противовоспалительной и антиапоптотической активностью, регулирует метаболизм через аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (AMPK) и может подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, одновременно повышая уровень адипонектина [14].

Висфатин, секретируемый висцеральным жиром, проявляет инсулиномиметическую активность, участвует в метаболизме никотинамида и регуляции воспаления. Он активируется под действием интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6, усиливая воспалительные реакции [15], и играет роль в энергетическом обмене, развитии лимфоцитов и сосудистой функции [16].

Химерин, участвующий в иммуномодуляции, активирует рецепторы GPR1, CCRL2 и CMKLR1 в ЦНС [17]. Он индуцируется провоспалительными сигналами и способствует миграции иммунных клеток в очаги воспаления, что делает его потенциальным медиатором нейровоспалительных состояний [18].

Взаимодействие адипокинов с ГЭБ. ГЭБ представляет собой важную структурную единицу, разделяющую систему кровообращения и ЦНС. Взаимодействия адипокинов с ГЭБ можно классифицировать на три типа [19]:

- в физиологических условиях некоторые адипокины, такие как лептин и ФНО- α , могут пересекать ГЭБ различными механизмами и воздействовать на ЦНС;
- адипокины могут активировать рецепторы эндотелиальных клеток, что приводит к модуляции проницаемости ГЭБ.
- при воспалительных условиях ГЭБ становится проницаемым и может допускать увеличение прохождения адипокинов в ЦНС, что приводит к усилению окислительного стресса и нейродегенерации.

Кроме того, адипокины имеют взаимосвязь с нейровоспалением, которое является важным патогенетическим звеном различных неврологических заболеваний. Изменения в уровне адипокинов в ликворе ассоциируются с инсультами и другими патологиями ЦНС, подчеркивая их потенциал в качестве биомаркеров и прогностических инструментов. Изучение адипокинов также имеет значение в контексте психических расстройств, таких как депрессия и тревога, а также в процессе иммуномодуляции, что может повлиять на формирование рассеянного склероза [20].

Роль адипокинов в патогенезе эпилепсии

Кальций-активируемые калиевые каналы играют важную роль в патогенезе эпилепсии посредством контроля открытия потенциал-управляемых Ca²⁺ каналов (ВК-каналы) с использованием механизма отрицательной обратной связи. Исследования показывают, что действие лептина зависит от активации как КАТФ-каналов, так и ВК-каналов. В то время как ингибиторы КАТФ-каналов оказывают минимальное влияние на снижающее действие лептина на уровень кальция, ингибиторы ВК-каналов блокируют этот эффект. Таким образом, лептин активирует ВК-каналы, что, в свою очередь, снижает эпилептиформную активность [21].

Рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) вовлечены как в гиперсинхронию, так и в быструю синаптическую активацию в патофизиологии эпилепсии. Лептин ингибирует синаптические усиленные реакции через активацию пути JAK/PI3K, что указывает на его потенциальную противосудорожную роль. Через путь JAK/PI3K лептин активирует антиапоптотический фактор Bcl-2, что способствует уменьшению апоптоза нейронов [22].

Экспериментальное исследование на крысах, проведенное В. Oztas и соавт., выявило важные взаимосвязи между воспалением, врожденной иммунной системой и окислительным стрессом в контексте развития эпилепсии. Результаты показали, что инъекция лептина не только обладает противосудорожными свойствами, но и снижает уровень медиаторов воспаления, что подчеркивает его значительное противовоспалительное действие при эпилепсии [23].

Что касается окислительного стресса, терапия лептином привела к снижению уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и повышению уровня глутатиона, что указывает на его потенциальный положительный эффект в борьбе с окислительным повреждением, связанным с эпилепсией [23].

Лептин инициирует путь MAPK/ERK (англ. mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) и усиливает экспрессию SOCS3 (англ. suppressor of cytokine signaling 3) с помощью фактора транскрипции CREB (англ. cAMP response element-binding protein), что способствует синаптогенезу в нейронах гиппокампа. Эти механизмы подчеркивают многофункциональную роль лептина в нейропатологии и его потенциал как терапевтического агента для лечения эпилепсии и других неврологических расстройств.

J.J. Lynch и соавт. провели эксперимент, в котором использовали самцы мышей C57BL/6Jrj, и оценивалась реакция на агонисты глутаматных рецепторов (AMPA, NMDA, глутамат и каинат) после предварительного введения лептина в дозах 10, 1 и 0,1 мг/кг. Результаты показали, что лептин демонстрирует дозозависимое противосудорожное действие (при дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг) в сочетании с активаторами NMDA- и каинат-глутаматных рецепторов. Лептин не оказывал явных судорожных эффектов ни с глутаматом, ни с AMPA, но проявлял дозозависимую проконвульсантную активность (снижение латентности до первого появления различных признаков, связанных с судорогами, и увеличение процента животных, проявляющих такие признаки) как с NMDA, так и с каинатом. Проконвульсантные эффекты лептина, наблюдаемые в ходе исследования, указывают на то, что следует проявлять осторожность при назначении лептина лицам, которые могут быть склонны к судорогам [24]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов действия лептина и его потенциальной роли в терапии эпилепсии.

Исследования показали, что противосудорожный эффект кетогенной диеты (КД) связан с изменениями в метаболизме, которые активируют несколько калиевых каналов. Увеличение уровня лептина в сыворотке крови, вызванное КД, может привести к повышению его уровня в головном мозге [25]. Эти данные предполагают, что лептин, регулирующий энергетический гомеостаз нейронов или глии, а также другие процессы, связанные со сложными клеточными и метаболическими воздействиями КД, может способствовать ее противосудорожным свойствам.

Кетоновые тела и метаболические изменения, связанные со снижением окисления глюкозы, оказывают разнонаправленное противосудорожное и нейропротекторное действие, снижая внутриклеточные уровни активных форм кислорода (АФК) и клеточный метаболический стресс, что приводит к улучшению снабжения нейронов. Противосудорожное действие КД также зависит от активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, что происходит за счет повышения активности Na^+/K^+ -насоса, накопления аденозина, снижения уровня тирозинкиназы B, эпигенетических изменений и контроля гормональных процессов и иммунного ответа [26].

Другие нейрогормоны, такие как нейропептид Y, кортизол и галанин, также могут способствовать противосудорожному эффекту КД и снижению массы тела, однако диета не изменяет уровень их мРНК в мозге. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения в нейрогормонах, вызванные КД, связаны с энергетическим гомеостазом и могут помочь понять механизмы, лежащие в основе противосудорожных эффектов КД [26].

M. Durakoglugil и соавт. продемонстрировали, что повышенный уровень лептина в крови снижает возбудимость нейронов, что указывает на долговременную депрессию (англ. long term depression, LTP) возбуждающей синаптической передачи. Этот эффект не зависел от MAP-киназы и был опосредован активностью PI3-киназы (англ. phosphoinositide 3-kinase) и протеинфосфатазы [27]. Если устойчиво повышенный уровень лептина действительно оказывает противосудорожное действие, то хронический дефицит лептина может привести к судорогам, что подчеркивает важность лептина в регуляции нейронной возбудимости.

E. Erbayat-Altau и соавт. исследовали чувствительность мышей с дефицитом лептина (ob/ob) и мышей дикого типа (англ. wild type, WT) к эпилепсии, вызванной антагонистом гамма-аминомасляной кислоты пентилентетразолом (англ. pentylenetetrazole, PTZ). Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что хронический дефицит лептина способствует повышению возбудимости мозга. Мыши ob/ob оказались более склонными к генерализованным клоническим и клонико-тоническим судорогам, что указывает на то, что хронический дефицит лептина может способствовать повышенной возбудимости всего мозга [28]. Это может быть связано со снижением активности BK-каналов и подавлением AMPAR под воздействием лептина.

L. Xu и соавт. исследовали противосудорожные свойства лептина на животной модели фокальных некор-

тикальных судорог, вызванных 4-аминопиридином (англ. 4-aminopyridine, 4AP). Их результаты показали, что интраназальное введение лептина снижало генерализованные судороги, вызванные PTZ, при этом уровень лептина в головном мозге увеличивался. Исследование также выявило, что лептин подавляет передачу сигналов JAK и PI3K, блокируя произвольную синаптическую передачу в гиппокампе через рецепторы лептина [29].

L.J. Shanley и соавт. представили сопоставимые результаты, сообщая, что концентрация 50 нМ лептина снижает уровень возбуждающих постсинаптических потенциалов в области CA1, опосредованных AMPAR, на 20%. Однако авторы не рассматривали эффекты более низких концентраций лептина. Согласно этим данным, можно предположить, что лептин имеет узкий спектр действия в качестве противосудорожного средства, который включает блокирование синаптической передачи, опосредованной AMPAR [30].

Кроме того, другие механизмы действия лептина, такие как индукция LTD [28], активация BK-каналов и КАТФ-каналов, могут способствовать его противосудорожной способности при применении больших доз [29].

O. Neyzi и соавт. сообщили о различиях в уровнях лептина, галанина, нейропептида Y и грелина у детей с эпилепсией, получавших вальпроаты [31]. K. Aydin и соавт. установили, что вальпроат приводит к увеличению массы тела и существенному повышению уровней лептина, грелина, нейропептида Y, галанина и индекса массы тела (ИМТ) после 18 мес терапии вальпроевой кислотой (ВПК), в отличие от контрольной группы [32].

Хотя противосудорожные свойства лептина хорошо известны, в нескольких исследованиях также сообщалось о его просудорожной активности. L.J. Shanley и соавт. [30] рассматривали нервно-возбуждающий эффект лептина на срезах мозга крыс и культурах клеток гиппокампа, наблюдая, что лептин повышал внутриклеточный уровень кальция и синаптическую передачу через NMDA-рецепторы при концентрациях 10 и 50 нМ соответственно. Однако при этом он оказывал незначительное ингибирующее действие на возбуждающие постсинаптические потенциалы, опосредованные AMPA-рецепторами.

M. Ayyildiz и соавт. исследовали дозозависимое действие лептина на эпилепсию, вызванную пенициллином, у крыс. Авторы установили, что высокая доза (1 мкг) инъекционно вводимого лептина повышала частоту судорожных припадков, вызванных пенициллином, тогда как доза лептина 10 мкг не оказывала существенного влияния на количество и продолжительность приступов [33].

Фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным регулятором ангиогенеза, проницаемости эндотелия и выживаемости эндотелиальных клеток. В модели височной эпилепсии (англ. temporal lobe epilepsy, TLE) на крысах были зафиксированы сверхэкспрессия VEGF и повреждение ГЭБ после эпилептического статуса, что вело к прогрессирующему увеличению васкуляриза-

ции. К. Mahadev и соавт. сообщили, что адипонектин снижает индуцированную VEGF продукцию АФК в эндотелиальных клетках [34]. Также предварительная обработка адипонектином уменьшила вызванный каиновой кислотой всплеск эндотелиальной синтазы оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS) в гиппокампе САЗ, что позволяет предположить, что снижение eNOS может усиливать протективные эффекты адипонектина на функцию ГЭБ.

Другое исследование продемонстрировало противовоспалительное действие адипонектина, показав, что он ингибирует активацию каскада ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB). Адипонектин подавляет негативное воздействие воспалительных цитокинов на эндотелиальные клетки и снижает окислительный стресс, вызванный окисленными липопротеинами низкой плотности. Он также активирует AMPK, который защищает гиппокамп от эксайтотоксичности. Результаты показали, что адипонектин и AICAR (активатор AMPK) защищают нейроны гиппокампа от эксайтотоксического апоптоза посредством активации AMPK [35].

В доклиническом исследовании, проведенном E. Lee и соавт., изучена связь между метаболическим синдромом и судорогами с использованием WT мышей C57BL/6J и мышей с дефицитом адипонектина (ADP-KO). Животным вводили каиновую кислоту и исследовали влияние наличия или отсутствия метаболического синдрома на судорожную активность [36]. Мыши ADP-KO продемонстрировали повышенную чувствительность к судорожной активности, вызванной каиновой кислотой, по сравнению с WT мышами, что позволяет предположить, что метаболический синдром, вызванный дефицитом адипонектина, приводит к более длительной и интенсивной судорожной активности. Судороги могут приводить к глиозу, нейродегенерации и реорганизации нейронов [36], что указывает на то, что ухудшение интенсивности судорог может быть связано с более выраженным повреждением головного мозга.

J.R. Chen и соавт. провели проспективное перекрестное исследование, чтобы сравнить концентрацию адипонектина, лептина, висфатина и ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с фебрильными судорогами, детей с лихорадкой без судорог и здоровых детей. У детей с фебрильными судорогами были значительно более высокие уровни адипонектина по сравнению с детьми с лихорадкой без судорог и здоровыми детьми [37]. Однако в другом исследовании, проведенном A.S. Güven и соавт., уровень адипонектина у детей с фебрильными судорогами статистически не отличался от уровня у детей с лихорадкой без судорог [38].

Для оценки уровней адипоцитокинов была проведена проспективная перекрестная экспериментальная работа, которая позволила предположить их роль в патогенезе фебрильных судорог. К.А. Lehtimäki и соавт. сообщили, что повышение уровня провоспалительных медиаторов в мозге снижает порог возникновения отдельных приступов, что подтверждает теорию о том, что нейровоспаление может способствовать развитию судорожного припадка в развивающемся мозге [39]. У детей из группы с фебрильными судоро-

гами и с лихорадкой без судорог наблюдались значительно более высокие концентрации адипонектина и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, в то время как у детей с фебрильными судорогами были значительно более низкие уровни лептина в сыворотке крови по сравнению с контролем и группой без судорог. Полученные данные подтверждают, что определенные адипокины, такие как лептин и ИЛ-6, могут быть вовлечены в развитие фебрильных судорог у детей [39].

R. Gresco и соавт. исследовали уровни адипонектина, лептина и грелина у пациентов с эпилепсией до и после 2-летней терапии ВПК, чтобы лучше понять патофизиологию ожирения, вызванного ВПК [40]. Авторы также изучили взаимосвязь между ежедневной дозировкой ВПК, уровнями в сыворотке крови и концентрацией белка. У пациентов с ожирением, получавших лечение ВПК, через 2 года наблюдался значительно более высокий уровень лептина и инсулина в сыворотке крови, в то время как уровни грелина и адипонектина были значительно снижены по сравнению с пациентами, которые не набирали вес. Это может быть связано с тем, что жировые клетки секретируют адипонектин, который, вероятно, снижается из-за увеличения WAT при ожирении посредством механизма ингибирования обратной связи [40].

E.C. Toscano и соавт. провели предварительное перекрестное исследование для оценки уровней адипоцитокинов, таких как лептин, адипонектин и резистин. У пациентов с TLE наблюдалось снижение концентрации адипонектина и резистина в плазме крови, что позволяет предположить, что адипокины могут играть определенную роль в патогенезе TLE и слабовыраженном воспалении [41].

Основными патофизиологическими механизмами, играющими роль в патогенезе неврологических расстройств, таких как эпилепсия, являются нейровоспаление и окислительный стресс. Исследования показывают, что апелин обладает противовоспалительным действием. В частности, было установлено, что апелин-13 ингибирует активацию инфламмосомы NLRP3 (англ. NLR family pyrin domain containing 3) и высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α. Апелин-13 также снижает выраженность повреждения головного мозга, активируя сигнальные пути AMPK/GSK-3β (англ. AMP-activated protein kinase activation and glycogen synthase kinase-3β), что приводит к увеличению экспрессии антиоксидантных ферментов, регулируемых Nrf2 (англ. NF-E2-related factor 2). Кроме того, апелин-13 уменьшает нейровоспаление, стимулируя сигнальный путь BDNF-TrkB (англ. brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B), а также подавляет активацию NF-κB и экспрессию p-STAT3 (англ. phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3) [42].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что апелин может оказывать протективное действие на нейроны во время судорог, контролируя экспрессию белков, ассоциированных с апоптозом, блокируя путь mGluR1 (англ. metabotropic glutamate receptor 1) и повышая уровни фосфорилированного АКТ (p-AKT) [42]. В исследованиях

in vitro нейропротекторный эффект апелина-13 сравнивали с нейротоксическим действием PTZ в первичных культурах кортикальной глии и нервных клеток крыс. Апельин в концентрации 10 мкМ оказывал нейропротекторное действие при PTZ-индуцированной клеточной токсичности [43]. Этот нейропротекторный эффект апелина-13 был обусловлен его кальцийблокирующими, антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [43].

PTZ-индуцированная гибель нейрональных клеток приводит к выработке АФК, истощению митохондриальной деполяризации и увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} [43]. Одновременное применение апелина-13 предотвращает образование АФК, стабилизирует митохондриальный потенциал и значительно снижает внутриклеточное накопление Ca^{2+} , вызванное PTZ. Кроме того, PTZ вызывает стимуляцию каспазы-3, что приводит к гибели нервных клеток и нейродегенерации в нейронах поля СА1 гиппокампа крыс [43]. PTZ также увеличивает количество каспазы-3-позитивных клеток, в то время как апельин может предотвращать стимуляцию каспазы-3 и апоптоз [43].

Проведенные исследования выявили связь между активацией микроглии, воспалением и судорожным порогом, что совместно повышает тяжесть приступов при эпилепсии. Путь COX/PGE играет значительную роль в этих процессах [44]. Т.Р. Kalantaripour и соавт. отметили, что апельин-13 проявляет протективные эффекты благодаря своим кальцийблокирующим, антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным свойствам в отношении токсичности, вызванной PTZ [43, 45]. Авторы также обнаружили, что апельин-13 увеличивал судорожный порог, что указывает на его противоэпилептическую активность. Для оценки взаимосвязи между рецепторами APJ и μ -опиоидными рецепторами при противосудорожной активности апелина-13, авторы вводили F13A и налоксон одновременно с апелином-13. Результаты показали, что F13A значительно снижал профилактический эффект апелина-13 в отношении задержки PTZ-индуцированных приступов, в то время как налоксон не оказал значительного влияния на противоэпилептический эффект препарата. Кроме того, PTZ увеличивал экспрессию рецептора APJ, которая снижалась при применении апелина-13 [43, 45].

Предварительная обработка апелином-13 приводит к значительному снижению количества активированных астроцитов, что уменьшалось при использовании F13A. Астроциты, составляющие значительную часть глии в ЦНС, также участвуют в патогенезе неврологических заболеваний. PTZ активирует астроциты в коре головного мозга крыс, и это влияние ингибируется апелином-13, подчеркивая его противоэпилептическое и протективное действие [45].

Дополнительно исследования, проведенные X. Zhang и соавт. [46], показали экспрессию апелина в области гиппокампа и окружающих областях у пациентов с TLE. Аналогично у крыс, которым вводили литий-пилокарпин, была обнаружена экспрессия апелина в гиппокампе и окружающей коре головного мозга. Уровень апелина в мозге человека и крысы значительно возрас-

тал после судорог. Таким образом, экзогенное введение апелина может оказаться эффективным для регенерации нейронов после эпилептического приступа или при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку эндогенного апелина может быть недостаточно для поддержания процесса выживания нейронов. В обеих моделях (человеческой и крысиной) большинство апелин-позитивных клеток локализовалось в основном вместе с нейронами, а не с глиальными клетками [46].

Уровень васпина повышен у пациентов с эпилепсией, включая тех, кто получает терапию вальпроевой кислотой, хотя статистическая значимость этого повышения в отдельных исследованиях отсутствует [47, 48]. Вазпин проявляет противовоспалительные и антиапоптотические свойства, что позволяет рассматривать его как потенциального нейропротектора и биомаркера метаболических изменений, сопровождающих эпилепсию. Однако его роль в патогенезе заболевания требует дальнейшего изучения.

Висфатин также ассоциирован с эпилепсией – его уровень значимо выше у пациентов по сравнению с контрольной группой [47]. Он способствует воспалению через активацию микроглии и экспрессию NF- κ B, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов [49]. Это подчеркивает его возможное участие в развитии нейровоспаления и судорожной активности.

Химерин связывается с рецепторами клеточной мембраны, что приводит к накоплению cAMP и повышению уровня внутриклеточного кальция, потенциально усиливая нейрональную возбудимость [50]. Несмотря на частичную противовоспалительную активность, исследования показали связь между высоким уровнем химерина и плохим контролем приступов у детей с идиопатической эпилепсией, что требует дальнейшего изучения механизмов его действия.

Заключение

Адипокины, такие как лептин, адипонектин, апельин и висфатин, демонстрируют значительный потенциал как нейропротекторы при эпилепсии. Их способность снижать уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), модулировать метаболические процессы и защищать нейроны от повреждений открывает новые перспективы для терапии.

Адипокины могут служить не только терапевтическими мишенями, но и биомаркерами для диагностики и прогноза течения эпилепсии. Взаимосвязь между метаболическими нарушениями и нейровоспалением делает изучение адипокинов особенно актуальным.

Для внедрения этих данных в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов их действия и разработку персонализированных подходов к лечению неврологических расстройств.

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

Галимов Айрат Рамирович – канд. мед. наук, доц., врач-невролог, врач-судебно-медицинский эксперт, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: galimovajrat457@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4403-0204; Author ID: 294101; SPIN-код: 8742-4109

Ле Чи Таи – студент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». E-mail: lechitai@mail.ru; ORCID: 0009-0004-2404-5489

Абдурагимов Абдурагим Магомедрасулович – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: Abduragimov1607@gmail.com; ORCID: 0009-0008-9851-5446

Усов Владислав Юрьевич – студент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». E-mail: Vlado.1995@mail.ru; ORCID: 0009-0007-8223-0334

Михеева Анастасия Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: asymix@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1346-443X

Нестерёнок Алексей Юрьевич – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: neslyokha47@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8126-5934

Полысаев Александр Евгеньевич – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: alexander.polysaev@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7136-2232

Беляева Юлия Игоревна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: julia-2898@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3008-4482

Чамбель-Пашаева Айше Рустемовна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: pashayeva.ayshe@gmail.com; ORCID: 0009-0004-5162-6369

Конева Анастасия Денисовна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: koneva-h2502@mail.ru; ORCID: 0009-0009-1514-1053

Луценко Светлана Юрьевна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: lutsenkosvetlana44@icloud.com; ORCID: 0009-0004-6212-9835

Мкртчян Мери Грачьяевна – студент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: meeri2001@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9037-139X

Масляникова Анастасия Александровна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: anastasia89094201080@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2411-5983

Офлиди Николай Андреевич – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: nicofl604@gmail.com; ORCID: 0009-0006-8478-3787

Поступила в редакцию: 17.03.2025

Поступила после рецензирования: 01.04.2025

Принята к публикации: 03.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ayrat R. Galimov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: galimovajrat457@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4403-0204; Author ID: 294101; SPIN-код: 8742-4109

Chi Tai Le – Student, Pskov State University. E-mail: lechitai@mail.ru; ORCID: 0009-0004-2404-5489

Abduragim M. Abduragimov – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: Abduragimov1607@gmail.com; ORCID: 0009-0008-9851-5446

Vladislav Yu. Usov – Student, Pskov State University. E-mail: Vlado.1995@mail.ru; ORCID: 0009-0007-8223-0334

Anastasia A. Mikheeva – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: asymix@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1346-443X

Alexey Yu. Nesterenok – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: neslyokha47@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8126-5934

Alexander E. Polysaev – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: alexander.polysaev@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7136-2232

Yulia I. Belyaeva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: julia-2898@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3008-4482

Ayshe R. Chambel-Pashaeva – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pashayeva.ayshe@gmail.com; ORCID: 0009-0004-5162-6369

Anastasia D. Koneva – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: koneva-h2502@mail.ru; ORCID: 0009-0009-1514-1053

Svetlana Yu. Lutsenko – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: lutsenkosvetlana44@icloud.com; ORCID: 0009-0004-6212-9835

Meri G. Mkrtchyan – Student, Russian University of Medicine. E-mail: meeri2001@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9037-139X

Anastasia A. Maslyanikova – Student, Rostov State Medical University. E-mail: anastasia89094201080@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2411-5983

Nikolai A. Ofidi – Student, Rostov State Medical University. E-mail: nicofl604@gmail.com; ORCID: 0009-0006-8478-3787

Received: 17.03.2025

Revised: 01.04.2025

Accepted: 03.04.2025



Обзор

Применение антиоксидантной терапии для сохранения и восстановления репродуктивного здоровья мужчин

И.А. Корнеев✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉iakorneyev@yandex.ru

Аннотация

Статья посвящена обзору современных представлений о проблеме сохранения репродуктивного здоровья мужчин, роли оксидативного стресса как одного из основных патогенетических механизмов, приводящих к бесплодию пары, и роли антиоксидантной терапии в профилактике и лечении состояний, приводящих к репродуктивной дисфункции. Дана характеристика основных препаратов с антиоксидантными свойствами, содержащих β -каротин, витамины Е и С, а также микронутриенты селен и цинк, описаны исследовательские работы по изучению эффективности и безопасности применения препарата Селцинк плюс у мужчин с репродуктивными нарушениями.

Ключевые слова: мужское бесплодие, мужское здоровье, оксидативный стресс, антиоксиданты, селен, цинк, витамин Е, витамин С, бета-каротин.

Для цитирования: Корнеев И.А. Применение антиоксидантной терапии для сохранения и восстановления репродуктивного здоровья мужчин. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 101–106. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00637

Review

Antioxidant therapy for preserving and restoring male reproductive health

Igor A. Korneyev✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

✉iakorneyev@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to a review of modern concepts of maintaining men's reproductive health, the role oxidative stress plays in pathogenesis of male infertility and efficacy of antioxidant therapy with the supplements containing β -carotene, vitamins E and C, as well as micronutrients selenium and zinc in reproductive dysfunction prevention and treatment with the focus on Selzinc Plus efficacy and safety.

Key words: male infertility, men's health, oxidative stress, antioxidants, selenium, zinc, vitamin E, vitamin C, beta-carotene.

For citation: Korneyev I.A. Antioxidant therapy for preserving and restoring male reproductive health. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6) 101–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00637

На протяжении последнего десятилетия в России отмечалось снижение суммарного коэффициента рождаемости, число детей, приходящихся на одну женщину фертильного возраста в федеральных округах Российской Федерации в 2024 г., варьировало от 1,23 до 1,576 и в среднем составило 1,4 [1]. Частота бесплодных браков в российских регионах колебалась от 17 до 24%, схожие результаты были получены и в остальных странах мира. Так, по данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения в 2021 г., с проблемой бесплодия в течение жизни в среднем сталкивались 17,5% мужчин и женщин [2, 3]. При этом с 1973 г. было отмечено глобальное и постепенно нарастающее падение количественных показателей сперматозоидов в эякуляте – их концентрация к 2018 г. сократилась на 51,6% и продолжила снижаться [4, 5]. Негативная динамика результативности программ лечения бесплодия у женщин с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), отмеченная в отчете Российской ассоциации репродукции человека за период с

2016 по 2022 г., дала основания также предположить сопутствующую этому падению тенденцию к снижению функциональных показателей сперматозоидов [6]. Эти обстоятельства определили необходимость постановки задач по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья мужчин и поиску путей их скорейшего решения как в нашей стране, так и за рубежом.

Исследования последних лет показали, что мужское репродуктивное здоровье в значительной степени определяется общим состоянием здоровья и связано с наличием врожденных и приобретенных заболеваний, неблагоприятных факторов образа жизни (интоксикации, табакокурения, стресса и др.) и среды обитания (воздействие электромагнитного излучения, пестицидов, тяжелых металлов, высоких температур и др.) [7, 8]. Выяснилось, что одним из ведущих патогенетических механизмов репродуктивной дисфункции является вызванный воздействием активных форм кислорода (АФК) оксидативный стресс (ОС) [9] – отражение дисбаланса между продукцией АФК и способностью орга-

низма нейтрализовать их антиоксидантами. В нормальных условиях АФК, которые представляют собой продукты митохондриальных и ферментативных клеточных реакций, обеспечивают капацитацию и гиперактивацию сперматозоидов, акросомные реакции и взаимодействие с яйцеклеткой. Однако чрезмерное накопление АФК вызывает повреждение клеточных мембран и фрагментацию молекул ДНК сперматозоидов (ФДС), а также активирует реакции апоптоза, способствующие их функциональной несостоятельности – утрате подвижности и, в конечном итоге, потере жизнеспособности [10]. Это может привести не только к снижению вероятности зачатия в супружеской паре, но также и к привычному выкидышу после наступления беременности у супруги (партнерши), а при ее лечении по поводу бесплодия с применением ВРТ – к низким показателям оплодотворения, генетическим мутациям и хромосомным аномалиям эмбриона с последующими остановками их развития, неудачами имплантации и появлением наследственных дефектов у плода [11–13]. Существует предположение о том, что реакциями ОС, которые характерны для мужчин, состоящих в бесплодном браке, можно объяснить наблюдающиеся у них более высокие риски развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, острых сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований (включая рак предстательной железы и яичка), а также смерти от любых причин [14].

Очевидно, что профилактика и своевременность выявления таких факторов и заболеваний является ключевым аспектом сохранения репродуктивного здоровья мужчин. С этой целью Постановлением Правительства РФ от 28.12.2023 №2353 в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи введена диспансеризация с целью оценки репродуктивного здоровья мужского населения репродуктивного возраста. Перечень входящих в нее мероприятий был также внесен междисциплинарной рабочей группой Российского общества урологов в клинические рекомендации «Мужское бесплодие», одобренные Научно-практическим советом Минздрава России в 2025 г. Диспансеризация направлена на оценку репродуктивного здоровья мужчин в возрасте 18–49 лет, ее цель – выявление признаков и факторов риска заболеваний или состояний, способных негативно повлиять на репродуктивную функцию, при этом в зависимости от результатов осмотра определяется принадлежность мужчин к одной из трех групп репродуктивного здоровья. К первой группе относят репродуктивно здоровых мужчин, ко второй – мужчин, у которых не установлены заболевания репродуктивной системы, но имеются факторы риска их развития, такие как избыточная масса тела и ожирение, перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания мужских половых желез, варикоцеле, заболевания эндокринной системы – сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз и др., к третьей – мужчин, имеющих заболевания репродуктивной системы или доказанное нарушение фертиль-

ности [15]. В 2024 г. в РФ диспансеризацию по оценке репродуктивного здоровья прошли более 2,6 млн мужчин, из которых 11,4% (8,9% и 2,5% из второй и третьей групп репродуктивного здоровья соответственно) были направлены к профильным специалистам для последующего обследования, устранения факторов риска и лечения по поводу заболеваний, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию [16, 17].

Научные исследования последних лет позволили существенно дополнить представления о регуляции репродуктивной функции мужчин и роли окислительно-восстановительного баланса в обеспечении мужского репродуктивного здоровья, в связи с чем представляется обоснованным внедрение в клиническую практику стратегий по снижению окислительного повреждения за счет противодействующих разрушительному влиянию АФК неферментативных антиоксидантов (витамина Е, витамина С, β -каротина, селена, цинка и др.), поступающих в организм в составе продуктов питания и включенных в витаминно-минеральные комплексы – антиоксидантные комплексы [18]. Изучению их воздействия на организм в последние годы были посвящены работы большого числа отечественных и зарубежных исследователей.

Витамин Е (токоферол) встроен в структуру клеточных мембран и позволяет сохранять их целостность, препятствуя контакту со свободными радикалами кислорода и жирных кислот. Он также обеспечивает включение селена в состав активного центра глутатионпероксидазы, активацию эндогенной ферментативной антиоксидантной защиты, стабилизацию митохондриальной мембраны и потребление кислорода клетками. При взаимодействии с донорами водорода окисленная форма токоферола может вновь переходить в восстановленную форму. Витамином Е богаты растительные масла, зерна пшеницы и кукурузы, бобовые, яйца, морская рыба, шпинат, арахис, миндаль. Дефицит витамина Е чаще встречается у мужчин, состоящих в бесплодном браке, назначение им токоферола приводит к повышению концентрации сперматозоидов и снижению выраженности ОС и ФДС. Установлено также, что комбинированная терапия токоферолом в сочетании с селеном приводила к улучшению показателей подвижности сперматозоидов, доли сперматозоидов, имеющих нормальное строение, а также повышала вероятность наступления беременности как в естественных условиях, так и при лечении с применением ВРТ [19–24].

Витамин С (аскорбиновая кислота), подобно витамину Е, действует, как антиоксидант, защищающий клетки Лейдига и сперматозоиды от повреждения со стороны АФК. Оказалось, что содержание витамина С в сперме в 10 раз превышает его содержание в крови. Аскорбиновая кислота также играет роль кофактора ключевых ферментов при метаболизме фолиевой кислоты, тирозина, триптофана и взаимодействует с глутатионом, что необходимо для поддержания восстановленной формы токоферола. Поступление витамина С в организм обеспечивается включением в рацион пита-

ния цитрусовых, перца, киви, капусты, клубники, томатов, картофеля. Его дефицит отрицательно сказывался на подвижности и морфологии сперматозоидов, приводил к повышению ФДС, однако при назначении аскорбиновой кислоты в качестве терапии, в том числе и в комбинации с витамином Е, наблюдалась нормализация этих показателей и увеличение числа сперматозоидов в эякуляте [25–28].

β-каротин – метаболический предшественник витамина А – является жирорастворимым соединением, также имеющим антиоксидантные свойства. Эти молекулы обеспечивают акросомальные реакции сперматозоидов и целостность их биологических мембран, они принимают участие в регуляции сперматогенеза, метаболической активности клеток Сертоли и Лейдига. Потребность организма в витамине А и β-каротине компенсируется продуктами питания с высоким содержанием каротиноидов, придающих окраску большинству оранжевых овощей и фруктов. Их недостаток приводит к снижению базовых показателей эякулята, однако нормализацию показателей обычно наблюдали после назначения содержащих β-каротин препаратов [29].

Селен – это микроэлемент, который является неотъемлемым компонентом белков, играющих важнейшую роль в антиоксидантной защите и поддержании окислительно-восстановительного равновесия. Он присутствует во всех органах мужской половой системы, при этом его наибольшая концентрация обнаружена в яичках, где он не только предохраняет мембраны и ДНК сперматозоидов от повреждения АФК, но также участвует в реакциях капацитации и регуляции тестостерон-продуцирующей функции клеток Лейдига. Для поддержания нормального уровня селена в мужском организме требуется регулярное употребление в пищу мяса, рыбы, яиц, орехов, грибов, его дефицит сопровождается недостаточностью гормональной стимуляции со стороны гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, приводит к гипоплазии семенных канальцев и нарушению сперматогенеза с увеличением доли неподвижных и аномальных сперматозоидов. Назначение содержащих селен пищевых комплексов у таких пациентов может иметь решающее значение для развития, созревания и поддержания структурной целостности ДНК сперматозоидов, сохранения количественных показателей эякулята на высоком уровне, а также повышения эффективности гонадотропной терапии у пациентов с репродуктивной дисфункцией [30–33].

Цинк – это второй после железа по распространенности в организме микроэлемент, входящий в состав обеспечивающих метаболизм ферментных систем, молекул – регуляторов клеточного цикла и сперматогенеза, при этом он участвует в передаче сигналов, экспрессии генов и необходим для акросомальной реакции при взаимодействии сперматозоида с яйцеклеткой. Он обладает как противовоспалительным, так и антиоксидантным эффектами, обеспечивает нормальную работу яичек, придатков яичек и предстательной железы. Для поддержания его постоянного содержания взрослому чело-

веку необходимо иметь в рационе питания богатые цинком продукты – мясо, рыбу, творог, орехи – дефицит цинка проявляется гипогонадизмом, утратой вторичных половых признаков, приводит к гипоплазии и гипофункции яичек с последующим снижением базовых показателей эякулята. В то же время назначение содержащих цинк витаминно-минеральных комплексов мужчинам с недостаточностью репродуктивной функции способствовало повышению объема эякулята, числа, подвижности и доли имеющих нормальную форму сперматозоидов, а также приводило к восстановлению антиоксидантной емкости спермы [34–36].

Отчет экспертов Кокрановской группы, в основу которого были положены результаты анализа большого числа работ по применению антиоксидантов у мужчин с недостаточностью репродуктивной функции, показал, что такая терапия удваивает вероятность наступления беременности и более чем на 40% повышает вероятность рождения ребенка. При этом было отмечено, что полученные одними авторами результаты не всегда удавалось воспроизвести в других исследованиях, их выводы нередко оказывались противоречивыми. Эти противоречия, отсутствие данных и/или различия мнений в отношении фармакокинетики, выбора оптимальных дозировок и режимов применения лекарственных средств в настоящее время ограничивают возможность формулировки клинических рекомендаций для типовых моделей пациентов. Тем не менее в экспертном сообществе сложилось устойчивое представление о целесообразности такой терапии у отобранных больных и необходимости продолжения исследований применения комбинированной терапии витаминно-минеральными комплексами, содержащими различные антиоксиданты, у мужчин, имеющих недостаточность репродуктивной функции или факторы риска, угрожающие репродуктивному здоровью [37, 38]. Российские клинические рекомендации по мужскому бесплодию 2025 г. [15] содержат разделы, описывающие применение средств, обладающих свойствами антиоксидантов (аминокислоты и их производные, витамин А, витамин Е, препараты цинка, селена и др.), у пациентов с варикоцеле, в том числе и в послеоперационном периоде, а также в качестве эмпирического лечения с целью повышения показателей репродуктивной функции и вероятности зачатия. Кроме того, они, очевидно, могут быть использованы у пациентов 2-й и 3-й групп репродуктивного здоровья, имеющих факторы риска развития репродуктивной дисфункции и репродуктивные нарушения, связанные с патологическими состояниями и заболеваниями, сопровождающимися гиперпродукцией АФК и ОС. Одним из хорошо изученных в нашей стране антиоксидантных комплексов является комбинированный препарат Селцинк плюс (Pro.Med.CS Praha), в состав которого входят следующие микроэлементы и витамины: селен (0,05 мг), цинк (7,2 мг), β-каротин (4,8 мг), витамин Е (31,5 мг), витамин С (180 мг).

В 2008–2009 гг. А.В. Сивков и соавт. на базе НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина провели открытое

сравнительное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности назначения препарата Селцинк плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом с целью улучшения репродуктивной функции. Авторы использовали анкетирование для определения динамики симптомов и качества жизни мужчин, а лабораторное и аппаратное обследование – для выявления изменений показателей базового обследования эякулята, признаков воспаления и оценки состояния предстательной железы. Этому предшествовали исследования, в которых исследователи пришли к выводу о целесообразности использования стандартной суточной дозы препарата Селцинк плюс (по 1 таблетке 1 раз в день, во время приема пищи) с целью профилактики репродуктивных нарушений. Поэтому в исследовании пациентам, страдающим хроническим простатитом, для улучшения репродуктивной функции назначали Селцинк плюс в двойной дозировке – по 2 таблетки 1 раз в день в течение 30 дней. Через 3 мес после начала приема препарата (и через 2 мес после прекращения лечения) пациенты были повторно обследованы. В группе мужчин, получавших Селцинк плюс, по сравнению с первым визитом на фоне отсутствия динамики по показателям, характеризующим состояние предстательной железы и симптоматику хронического простатита, было отмечено достоверное повышение долей подвижных сперматозоидов (включая доли сперматозоидов с быстрой и медленной поступательной подвижностью) на 37%, 16% и 51% соответственно, доли нормальных форм сперматозоидов – на 18%, концентрации сперматозоидов – на 56% и объема эякулята – на 39%, при этом в эякуляте уровень селена увеличился на 24% – с 42 до 52 мкг/л. В контрольной группе изменения не были статистически значимыми, нежелательных событий, вызванных введением исследуемого препарата, в течение всего времени исследования зарегистрировано не было [39].

По данным, представленным А.И. Неймарком и И.И. Клепиковой, назначение Селцинка плюс мужчинам с идиопатической формой бесплодия в дополнение к L-карнитину по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 мес способствовало увеличению объема эякулята на 59%, количества сперматозоидов – на 79%, количе-

ства живых сперматозоидов – на 28%, подвижности сперматозоидов категории А и В – на 39%, увеличению морфологически нормальных форм – на 24% по сравнению с исходными значениями. При этом авторы отметили безопасность назначения двойной суточной дозы – побочных эффектов в ходе лечения выявлено не было [40].

В 2015 г. было опубликовано открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование Е.В. Кульчаева и А.В. Осадчего о сперматопротективном влиянии Селцинка плюс у пациентов с туберкулезом предстательной железы. В отличие от пациентов, получивших только курс противотуберкулезной химиотерапии, которая оказала негативное влияние на параметры эякулята и привела к сокращению числа, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов, у больных, которым был назначен Селцинк плюс по 1 таблетке 2 раза в день в комбинации с хорионическим гонадотропином 1500 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня в течение месяца на фоне противотуберкулезной терапии, наблюдалось увеличение числа сперматозоидов на 44,0%, доли сперматозоидов с быстрой и медленной поступательной подвижностью – на 22,4%, а также повышение доли нормальных форм спермиев – на 16,1%. Авторы также не зафиксировали ни побочных реакций на Селцинк плюс или хорионический гонадотропин, ни ухудшения переносимости противотуберкулезной терапии на фоне их применения [41].

Таким образом, полученные отечественными и зарубежными исследователями данные позволяют сделать вывод о существенном вкладе факторов, способствующих избыточной продукции АФК и вызывающих смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону ОС, в развитие репродуктивной дисфункции у мужчин. Успешный опыт назначения витаминно-минеральных комплексов, обладающих свойствами антиоксидантов, пациентам с нарушениями репродуктивной функции и факторами риска, угрожающими репродуктивному здоровью, позволяет рассматривать их в качестве средств, повышающих вероятность зачатия и рождения здорового ребенка.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Данные с сайта TACC (tass.ru). URL: <https://tass.ru/obschestvo/23514297>
Data from the TASS website (tass.ru). URL: <https://tass.ru/obschestvo/23514297> (in Russian).
2. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4): 4-13.
Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology*. 2019;(4):4-13 (in Russian).
3. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2022;Nov 15:dmac035.
5. Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. *Урологические ведомости*. 2023;13(1):23-29.
Korneev I.A. Comparative characteristics of the ejaculate parameters of men who applied to the Center for Reproductive Medicine from 2016 to 2022. *Urological reports*. 2023;13(1):23-29 (in Russian).
6. Регистр вспомогательных репродуктивных технологий. Отчет за 2022 г. Российская ассоциация репродукции человека. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf

- Registry of Assisted Reproductive Technologies. Report for 2022 by the Russian Association of Human Reproduction. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf (in Russian).
7. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;(3):47-53. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Medical and social risk factors for infertility in men. *Andrology and genital surgery*. 2016;(3):47-53 (in Russian).
 8. Носова Г.Г., Федорцова Ю.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий. *Урологические ведомости*. 2013;3(3):18-21. Nosova G.G., Fedorova Yu.V., Morev V.V., Korneev I.A. Study of risk factors for infertility in men who applied to the center for assisted reproductive technologies. *Urological reports*. 2013;3(3):18-21 (in Russian).
 9. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health* 2019;37(3):296-312.
 10. De Lamirande E, Jiang H, Zini A et al. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997;(2):48-54.
 11. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(11):1953-68.
 12. Klimczak AM, Patel DP, Hotaling JM, Scott RT Jr. Role of the sperm, oocyte, and embryo in recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* 2021;115(3):533-7.
 13. Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S761-S764.
 14. Fallara G, Pozzi E, Belladelli F et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Impact of Infertility on Men's General Health. *Eur Urol Focus* 2024;10(1):98-106.
 15. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. М., 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5_3 Male infertility. Clinical recommendations. Russian Society of Urologists. Moscow, 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5_3 (in Russian).
 16. Данные с сайта Ведомости (vedomosti.ru). URL: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2025/02/19/1093003-za-2024-g-dispanserizatsiyu-proshlo-bolee-82-mln-vzroslih> Data from the Vedomosti website (vedomosti.ru). URL: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2025/02/19/1093003-za-2024-g-dispanserizatsiyu-proshlo-bolee-82-mln-vzroslih> (in Russian).
 17. Заседание Совета по региональному здравоохранению при СФ – 19 февраля 2025 года. URL: https://vmeste-rf.tv/broadcast/zasedanie-soveta-po-regionalnomu-zdravookhraneniyu-pri-sf-19-fevralya-2025-goda-/?sphrase_id=495122 The meeting of the Council on Regional Healthcare under the Federation Council will be held on February 19, 2025. URL: https://vmeste-rf.tv/broadcast/zasedanie-soveta-po-regionalnomu-zdravookhraneniyu-pri-sf-19-fevralya-2025-goda-/?sphrase_id=495122 (in Russian).
 18. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. *Урология*. 2022;(1):40-6. Korneev I.A. Male infertility under oxidative stress: ways to solve the problem. *Urology*. 2022;(1):40-6 (in Russian).
 19. Ener K, Aldemir M, Isik E et al. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocele: A randomised controlled study. *Andrologia* 2016;(48):829-34.



СЕЛЦИНК®



СЕЛЦИНК ПЛЮС® без лактозы
 Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг
 Вит. Е 35 мг | Бета-каротин 4,8 мг

**Сбалансированный
 состав микроэлементов
 и витаминов
 для мужского
 и женского здоровья!¹-⁵**

PRO.MED.CS
 Praha a.s.

www.selzink.ru



1. Сиеков А.В. и соавт. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. Экспериментальная и клиническая урология, №1, 2010.
 2. Илына И.Ю., Доброхотова Ю.З., Меликова В.С., Чичишва А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани. Гинекология, 2018; 20(5): 42-45.
 3. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. Consilium Medicum, 2018; 20(7): 63-68.
 4. Илына И.Ю., Доброхотова Ю.З. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. Акушерство и гинекология, 2021; 2: 150-156.
 5. Борисов В.В. Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция), Клинический разбор в общей медицине, 2021; 4: 64-70.
 Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

20. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J et al. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril* 1997;68:519-24.
21. Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res* 1996;(53):65-83.
22. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995;(64):825-31.
23. Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med* 2011;(4):99-104.
24. Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N et al. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;66(3):430-4.
25. Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl* 2006;29(6):569-75.
26. Iqbal K, Khan A, Khattak M. Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review. *Pak J Nutr* 2004;(3):5-13.
27. Mangoli E, Talebi AR, Anvari M et al. Vitamin C attenuates negative effects of vitrification on sperm parameters, chromatin quality, apoptosis and acrosome reaction in neat and prepared normozoospermic samples. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;(57):200-4.
28. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005;20(4):1006-12.
29. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Non-hormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int* 2017;2017:4650182.
30. Qazi IH, Angel C, Yang H et al. Role of Selenium and Selenoproteins in Male Reproductive Function: A Review of Past and Present Evidences. *Antioxidants* 2019;(8):268.
31. Zhang Y, Roh YJ, Han SJ et al. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System. *A Review Antioxidants* 2020;(9):383.
32. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Selenium in human male reproductive organs. *Hum Reprod* 1998;(13):2172-6.
33. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 1994;(50):626-40.
34. Zhao J, Dong X, Hu X et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;(6):22386.
35. Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalman AR. Study of the effects of oral zinc supplementation on peroxynitrite levels, arginase activity and NO synthase activity in seminal plasma of Iraqi asthenospermic patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;(12):1.
36. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reprod Infertil* 2018;(19):69-81.
37. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5(5):CD007411.
38. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP et al. Antioxidant Supplementation on Male Fertility-A Systematic Review. *Antioxidants* (Basel) 2023;12(4):836.
39. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *Consilium Medicum*. 2011;13(7):5-9.
40. Neymark A.I., Klepikova I.I. Применение препарата Селцинк плюс у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;(4):77-80.
41. Кульчаев Е.В., Осадчий А.В. Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк плюс у больных туберкулезом предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2016;18(7):22-6.
42. Kulchavenya E.V., Osadchy A. V. The effectiveness of spermatoprotective therapy based on Selsink plus in patients with tuberculosis of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2016;18(7):22-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Корнеев Игорь Алексеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. урологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»; медицинский директор, АО «Международный центр репродуктивной медицины». E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017

Поступила в редакцию: 14.05.2025

Поступила после рецензирования: 28.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Igor A. Korneyev – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; International Center for Reproductive Medicine. E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017

Received: 14.05.2025

Revised: 28.05.2025

Accepted: 29.05.2025

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

V ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

27–28 октября 2025 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Евразии, д. 2



Уважаемые коллеги!

27–28 октября 2025 года в очном формате состоится

V Юбилейная Ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы:

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Евразийская Федерация детских докторов

Научная программа:

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо до 7 сентября 2025 года направить заявку в Оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конференции

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее 7 сентября 2025 года (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Выставка

В рамках работы Конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

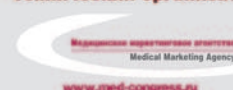
Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор



Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



ContourTM
plus ONE[®]

КОНТУРTM 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)

№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.

** Глюкометры Контур – Лауреат Премии «Марка №1 в России» («Народная марка») 2024 г. в категории «Глюкометры», <https://narodnayamarka.ru/laureaty>

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

