

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



Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

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

Железодефицитная анемия и легочная
гипертензия

Киста Бейкера у пациента
с ревматоидным артритом

Туберкулез легких при сердечно-
сосудистой патологии

Коморбидность патологии пародонта
и язвенной болезни

Общность механизмов развития
остеопороза и сахарного диабета

Тревожно-депрессивное расстройство
при болезни Реклингхаузена

№10 ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU



АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМENOПАЗУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*¹

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



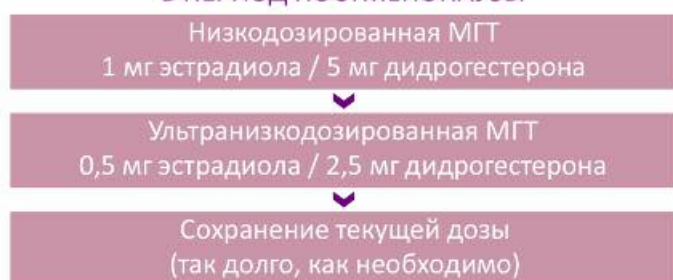
АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



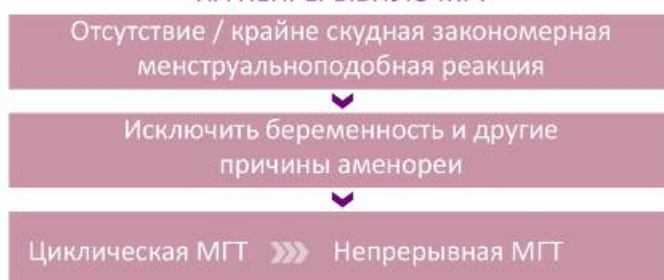
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

* Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов;

РАМ — Российская ассоциация по менопаузе; АГЭ — Ассоциация гинекологов-эндокринологов; РАОП — Российская ассоциация по остеопорозу.

¹. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы».

Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП/ под ред. В. Н. Серова, С. В. Юренивой. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 210-221».

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Информация предоставлена для медицинских и фармацевтических работников.

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

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

2024 / Том 5 / №10

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

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

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ
БОЛЕЗНЕЙ. ФОКУС НА КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Dmitry I. Trukhan,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат
Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

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

Т.А. Романовская

Направления

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

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций (Роскомнадзор).

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

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть

ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским

договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных

материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая

может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,

опубликованных в журнале, допускается только с письменного

разрешения редакции. Научное производственно-практическое

издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического

издания допускаются без размещения знака информационной

продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 18.11.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Коморбидность патологии пародонта и язвенной болезни
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан 6

Клинический случай

Клинический разбор пациентки с марфаноидным фенотипом
и дивертикулярной болезнью
А.М. Полтавцева, И.А. Викторова, М.Ю. Рожкова, М.В. Петренко,
Д.С. Иванова 12

Клинический случай

Особенности подбора патогенетической терапии
у пожилого коморбидного пациента с болезнью Крона
Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова, Д.А. Иванова, Ю.В. Цыганова 19

Клинический случай

Клинический случай гигантской кисты Бейкера
у пациента с ревматоидным артритом
К.Ю. Грищенко, И.А. Герасименко, А.А. Лоскутов, А.В. Субботина 24

Клинический случай

Идиопатический лобулярный паникулит. Клинический случай
Н.В. Овсянников, О.В. Замахина, Д.Р. Мингулов, В.Ф. Горшков,
В.В. Клишин 28

Клинический случай

Клинический случай железодефицитной анемии у пациентки с легочной
артериальной гипертензией: мультидисциплинарная проблема
К.В. Балькина, Т.В. Павлова 33

Клинический случай

Клинический случай диагностики легочной гипертензии у пациента
с коморбидной патологией
Е.В. Усачева, Е.В. Надей, А.В. Шкиринетс, Е.Е. Наконечная,
О.В. Замахина, Е.А. Темерева, И.Ю. Ботвинко 39

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ФТИЗИОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Мониторинг риска развития туберкулеза легких
у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией
А.А. Шапран, А.В. Мордык, Н.В. Багисшева, М.В. Моисеева,
Л.Э. Щербаклова, Д.И. Мордык, Т.А. Колпакова 46

КАРДИОЛОГИЯ

Обзор

Выбор режима дозирования современных β -адреноблокаторов в разных
клинических ситуациях (на примере метопролола суццината)
А.С. Скотников, В.Д. Закиев, А.Д. Гвоздева, В.В. Лазарева 52

Оригинальная статья

Роль снижения инотропной функции миокарда в развитии сердечно-
сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*
А.И. Тарзиманова, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.А. Чинова,
А.Б. Пономарев, В.И. Подзолков 64

Клинический случай

Персонализация терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий:
клинический случай
О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, С.В. Литвинова, Т.В. Филиппова 70

Клинический случай

Инфарктоподобная электрокардиограмма при диссекции аорты
Н.Ю. Цибульская, Е.И. Харьков, Е.И. Рыбков, У.А. Кононович,
А.Д. Машинцева 78

Клинический случай

Клинический случай лечения систолической дисфункции левого
желудочка при проведении таргетной противоопухолевой терапии
HER-2 блокаторами
Н.А. Козьявин, Е.А. Мурекой, М.И. Глузман, В.С. Никифоров 84

Оригинальная статья

Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую
ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации
с метаболическим синдромом
О.Л. Москаленко, Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов 90

Оригинальная статья

Общность патогенетических гастроэнтерологических механизмов
развития остеопороза и сахарного диабета
Е.В. Доскина 98

УРОЛОГИЯ

Лекция

Как лечить, чтобы не навредить?
Е.В. Кульчавеня 107

НЕВРОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью
и сопутствующей депрессией
А.Ю. Тимохович, А.В. Бердникова, Н.В. Латышева 113

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Клинический случай

Клинический случай тревожно-депрессивного расстройства у пациентки
с диагнозом «нейрофиброматоз 1-го типа» (болезнь Реклингхаузена)
В.В. Строевский, Е.Н. Примышева, А.Ш. Асанова, И.С.С. Болотенко,
М.А. Лепиков, Д.М. Бердиева, А.А. Дьяченко, М.С. Бузилин 118

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Комбинированное применение лазерных
и фотодинамических методов в лечении атопического дерматита: оценка
энергетического эффекта и оптимизация терапевтических протоколов
И. Дин, Е.В. Задниченко, М.Е. Аркатова 122

ИММУНОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай пациента с общей вариабельной иммунной
недостаточностью
Е.С. Лелекина, Е.В. Надей, Е.В. Усачева 129

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Оригинальная статья

Лабораторные маркеры воспалительной активности у пациентов с
боевыми травмами конечностей
С.В. Тополянская, Л.И. Бубман, М.Н. Куржко, Ю.Ю. Васильева,
А.Ю. Молочников, С.О. Хан, В.В. Карпов, А.И. Нечаяев, А.М. Эмомадов,
И.П. Марченко, К.А. Лыткина, И.М. Бурiev, Г.Г. Мелконян 133

INTERNAL DISEASES

Review

Comorbidity of periodontal pathology and ulcer disease
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan 6

Clinical Case

Clinical analysis of a patient with marfanoid phenotype and diverticular
disease
A.M. Poltavtseva, I.A. Viktorova, M.Yu. Rozhkova, M.V. Petrenko,
D.S. Ivanova 12

Clinical Case

Features of the selection of pathogenetic therapy in an elderly,
comorbid patient with Crohn's disease
L.V. Tarasova, N.Yu. Kucherova, D.A. Ivanova, Ju.V. Tsyganova 19

Clinical Case

A clinical case of giant Baker's cyst in a patient with rheumatoid
arthritis
K.Yu. Grishchenko, I.A. Gerasimenko, A.A. Loskutov, A.V. Subbotina 24

Clinical Case

Idiopathic lobular panniculitis. Clinical case
N.V. Ovsyanikov, O.V. Zamakhina, D.R. Mingulov,
V.F. Gorshkov, V.V. Klislin 28

Clinical Case

A clinical case of iron deficiency anemia in a patient with pulmonary arterial
hypertension: a multidisciplinary problem
K.V. Balkina, T.V. Pavlova 33

Clinical Case

A clinical case of diagnosis of pulmonary hypertension in a patient
with comorbid pathology
E.V. Usacheva, E.V. Nadey, A.V. Shkirinets, E.E. Nakonechnaia,
O.V. Zamakhina, E.A. Temereva, I.U. Botvinko 39

PULMONOLOGY, PHTHISIOLOGY

Original article

Monitoring the risk of developing pulmonary tuberculosis in patients
with comorbid cardiovascular pathology
A.A. Shapran, A.V. Mordyk, N.V. Bagisheva, M.V. Moiseeva,
L.E. Shcherbakova, D.I. Mordyk, T.A. Kolpakova 46

CARDIOLOGY

Review

Selection of modern β -blocker dosing regimen in various clinical situations
(exemplified by metoprolol succinate)
A.S. Skotnikov, V.D. Zakiev, A.D. Gvozdev, V.V. Lazareva 52

Original article

The role of decreased myocardial inotropic function in the development of
cardiovascular complications in patients with chronic heart failure
and pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*
A.I. Tarzimanova, L.A. Ponomareva, E.N. Popova, A.A. Chinova,
A.B. Ponomarev, V.I. Podzolov 64

Clinical Case

Personalization of therapy in patients with atrial fibrillation:
a case report
O.D. Ostromova, A.I. Kochetkov, S.V. Litvinova, T.V. Filippova 70

Clinical Case

Infarction-like electrocardiogram during aortic dissection
N.Yu. Tsubluskaya, E.I. Harkov, E.I. Ryabkov, U.A. Kononovich,
A.D. Mashintseva 78

Clinical Case

A clinical case of treatment HER-2 blockers cancer therapy-related
cardiac dysfunction
N.A. Koz'yavin, E.A. Mureyko, M.I. Gluzman, V.S. Nikiforov 84

Original article

Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease
with comorbid association with metabolic syndrome
O.L. Moskalenko, R.A. Yaskевич, E.L. Davydov 90

Original article

Similarity of the gastrointestinal mechanisms underlying the development
of osteoporosis and diabetes mellitus
E.V. Doskina 98

UROLOGY

Lecture

How to treat not causing harm?
E.V. Kulchavenya 107

NEUROLOGY

Original article

Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine
and concomitant depression
A.Y. Timokhovich, A.V. Berdnikova, N.V. Latsyhev 113

MENTAL HEALTH

Clinical Case

Clinical case of anxiety-depressive disorder in a patient with diagnosis
«neurofibromatosis type 1» (Recklinghausen's disease)
V.V. Stroyevskiy, E.N. Primysheva, A.S. Asanova, I.S.S. Bolotenyuk,
M.A. Lepikhov, D.M. Berdieva, A.A. Dyachenko, M.S. Buziyun 118

DERMATOLOGY

Original article

Combined use of laser and photodynamic methods in the treatment of atopic
dermatitis: assessment of the synergistic effect and optimization of therapeutic
protocols
Y. Ding, E.V. Zadiionchenko, M.E. Arkatova 122

IMMUNOLOGY

Clinical Case

A clinical case of a patient with common variable immune deficiency
E.S. Lepekina, E.V. Nadey, E.V. Usacheva 129

LABORATORY DIAGNOSTICS

Original article

Laboratory markers of inflammatory activity in patients with combat
limb injuries
S.V. Topolyanskaya, L.I. Bubman, M.N. Kurzho, Yu.Yu. Vasilieva,
A.Yu. Molochnikov, S.O. Khan, V.V. Karpov, A.I. Netchayev, A.M. Emomadov,
I.P. Marchenko, K.A. Lytkina, I.M. Buriev, G.G. Melkonyan 133

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

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

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

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

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

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

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

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

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

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

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

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

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

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

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

ОНКОЛОГИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

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

ПЕДИАТРИЯ

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

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

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

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

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

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

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

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

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

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

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

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

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

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

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

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

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

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

Dmitry I. Trukhan,

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

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

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

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

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

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

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

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

Tatyana Yu. Pestrikova,

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

Tatiana P. Zefirova,

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

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

Irina M. Korsunskaya,

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

Olga B. Tamrazova,

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

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

Ilya V. Sivokozov,

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

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

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

Yurii A. Karpov,

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

Olga D. Ostroumova,

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

Igor V. Sergienko,

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

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

Sergei K. Zyryanov,

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

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

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

Natalia V. Fedorova,

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

Pavel R. Kamchatnov,

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

Leonid B. Likhтерman,

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

Marina V. Putilina,

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

Olga A. Shavlovskaya

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

Maksim V. Zamergrad,

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

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

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

Valerii M. Svistushkin,

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

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

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

Svetlana I. Erdes,

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

Elena S. Saharova,

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

Olga V. Zayceva,

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

Irina N. Zaharova,

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

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

Vladimir E. Medvedev,

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

Yury P. Sivolap,

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

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

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

Elena N. Popova,

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

Anna G. Romanovskikh,

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

Andrei A. Zaycev,

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

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

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

Lev E. Belyi,

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

Vladimir V. Borisov,

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

Pavel I. Rasner,

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

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

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

Elena V. Biryukova,

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

Gagik R. Galstyan,

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

Nina A. Petunina,

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



Обзор

Коморбидность патологии пародонта и язвенной болезни

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

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

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Пародонтит – шестое по распространенности заболевание в мире (среди стоматологической патологии второе после кариеса) и первая причина потери зубов у взрослых. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 20.09.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь ЯБ и патологии пародонта. Результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между ЯБ и патологией пародонта. Возможные механизмы этой взаимосвязи требуют дальнейшего изучения. Безусловно, ключевым связывающим фактором является *Helicobacter pylori*. Полость рта может играть роль резервуара, а также в передаче и колонизации *Helicobacter pylori*. Нехирургическое пародонтологическое лечение повышает эффективность стандартной эрадикационной терапии, что целесообразно учитывать в реальной клинической практике.

Ключевые слова: коморбидность, патология пародонта, пародонтит, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность патологии пародонта и язвенной болезни. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 6–11. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00488

Review

Comorbidity of periodontal pathology and ulcer disease

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

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Peptic ulcer disease is a chronic relapsing disease that occurs with alternating periods of exacerbation and remission, the leading manifestation of which is the formation of a defect (ulcer) in the wall of the stomach and duodenum. Periodontitis is the sixth most common disease in the world (among dental pathologies, the 2nd after caries) and the leading cause of tooth loss in adults. At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" was formed, within the framework of which a bidirectional relationship between periodontal pathology and systemic diseases of the body is considered. We searched the Pubmed and Scopus information databases for articles published before September 20, 2024, which considered the relationship between peptic ulcer disease and periodontal pathology. The results of clinical studies, their generalizations in systematic reviews and meta-analyses, indicate the presence of a bidirectional relationship between peptic ulcer disease and periodontal pathology. Possible mechanisms of this relationship require further study. *Helicobacter pylori* is certainly a key linking factor. The oral cavity can act as a reservoir, as well as in the transmission and colonization of *Helicobacter pylori*. Non-surgical periodontal treatment increases the effectiveness of standard eradication therapy, which is advisable to take into account in real clinical practice.

Keywords: comorbidity, periodontal pathology, periodontitis, peptic ulcer, *Helicobacter pylori*.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Y. Comorbidity of periodontal pathology and peptic ulcer disease. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 6–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00488

Совершенствование диагностических возможностей обуславливает значимый рост клинических ситуаций, когда сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания: в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) [2, 3]. В клинической практике в последние годы чаще используют термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимо-

связь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [2, 3].

Выделен ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности относится не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями (одна болезнь как осложнение другой). К этим причинам целесообразно отнести еще одну: бо-

лезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [4, 5].

В XXI в. болезни пародонта, прежде всего пародонтит, из типичной полиморбидной патологии стали яркими примерами патологии коморбидной.

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [6]. Пародонтит – шестое по распространенности заболевание в мире (среди стоматологической патологии второе после кариеса) и первая причина потери зубов у взрослых [7]. Пародонтит, который часто ошибочно воспринимают исключительно как стоматологическую проблему, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [8].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [9]. В наших предыдущих обзорах на основе анализа многочисленных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована тесная двунаправленная связь заболеваний пародонта (прежде всего пародонтита) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [10, 11] и общими факторами риска для ССЗ и пародонтита, такими как метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет (СД) [12–14], артериальная гипертензия (АГ) [15, 16]. В метаанализах последних лет показано наличие двунаправленной связи заболеваний пародонта с рядом других системных заболеваний, что нашло отражение в предшествующих обзорах, посвященных вопросам коморбидности болезней пародонта и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [17], воспалительных заболеваний кишечника [18], ревматоидного артрита [19], бронхолегочных заболеваний [20].

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 20.09.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Клинические исследования

По итогам анализа литературы мы отметили, что при большом числе публикаций, описывающих взаимосвязь патологии пародонта и кишечника по оси рот – кишечник, промежуточной станции «желудок» уделено меньше внимания.

В японском исследовании [21] изучали связи между заболеваниями пародонта и ЯБ у работающего населения. Из 28 765 проанализированных подходящих субъектов ЯБ присутствовала у 397 (1,4%). По результатам двумерного анализа значительно более высокая доля лиц с ЯБ сообщила, что они потеряли пять или

более зубов (35,3 против 17,4%; $p < 0,001$) или что им сказали, что у них пародонтит (33,5 против 20,7%; $p < 0,001$). Более того, показатель риска заболеваний пародонта был выше у лиц с ЯБ, чем у лиц без нее (среднее значение 0,83 против 0,59; $p < 0,001$). В многомерном логистическом регрессионном анализе были обнаружены статистические ассоциации между наличием ЯБ и потерей пяти или более зубов (коэффициент шансов – ОШ: 1,41, 95% доверительный интервал – ДИ: 1,13–1,76; $p < 0,01$), сообщением о наличии пародонтита (ОШ: 1,28, 95% ДИ: 1,03–1,59; $p < 0,05$) и увеличением на 1 балл показателя риска заболеваний пародонта (ОШ: 1,17, 95% ДИ: 1,04–1,30; $p < 0,01$) соответственно.

В американском проспективном когортном исследовании [22] участвовали 49 120 мужчин-медиков из исследования Health Professionals Follow-up Study в возрасте 40–75 лет на момент включения в исследование в 1986 г. Авторы задокументировали 138 случаев язвы желудка и 124 случая язвы ДПК с доступной информацией о статусе *Helicobacter pylori* (HP) за 24 года наблюдения. После корректировки факторов риска, включая курение и регулярный прием аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов, мужчины с пародонтитом с потерей костной массы имели многомерное ОШ развития язвы 1,62 (95% ДИ, 1,24–2,12). Заболевания пародонта, по-видимому, связаны с одинаковым риском развития язв, отрицательных на HP (ОШ 1,75; 95% ДИ, 1,26–2,43), чем язв, положительных на HP (ОШ 1,40; 95% ДИ, 0,87–2,24), а также язв желудка (ОШ 1,75; 95% ДИ, 1,21–2,53), чем язв ДПК (ОШ 1,47; 95% ДИ, 0,98–2,19).

В ретроспективном исследовании «случай-контроль» [23] авторы изучали связь между ЯБ и пародонтитом, используя большой набор данных по популяции в Тайване и Базу данных долгосрочного медицинского страхования 2010 г. (LHID 2010), полученной из Национальной базы данных исследований медицинского страхования (NHIRD) в Тайване с 2000 по 2013 г. Риск ЯБ ДПК для пациентов с диагнозом пародонтита был в 1,15 раза выше, чем у лиц без него (относительный риск ОР – 1,15; 95% ДИ, 1,12–1,18).

В проспективном когортном исследовании [24] с использованием эпидемиологических данных из Корейского исследования генома и эпидемиологии (KoGES), записанных с 2004 по 2016 г., среди 173 209 участников были отобраны 9983 с пародонтитом и 125 336 без него. Были проанализированы истории хронического гастрита и ЯБ между участниками с пародонтитом и без пародонтита. Скорректированное ОШ ЯБ составило 1,86 (95% ДИ 1,74–1,98; $p < 0,001$), хронического гастрита – 2,22 (95% ДИ 2,10–2,34; $p < 0,001$).

В китайском двунаправленном менделевском рандомизированном исследовании [25] при использовании метода IVW выявлено причинно-следственное влияние пародонтита на ЯБ желудка (ОШ 1,088; 95% ДИ 1,036–1,141; скорректированный $p = 0,004$).

Helicobacter pylori

Решающая роль в развитии ЯБ отводится микроорганизмам НР.

НР передается преимущественно перорально-оральным и фекально-оральным путем. Было выдвинуто предположение, что полость рта является внежелудочным резервуаром НР из-за присутствия ДНК НР 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 [26]. В систематическом обзоре и метаанализе испанских ученых были проанализированы данные 226 086 пациентов – отмечено, что распространенность НР в полости рта варьировала от 5,4 до 83,3% [27].

Бразильские ученые рассматривают полость рта как основной резервуар для НР, отмечая наличие корреляции между инфекцией НР в полости рта и заболеваниями пародонта, воспалением тканей полости рта, передачей НР и реинфицированием желудка [28]. НР обнаруживается в слюне, наддесневой и поддесневой бляшке. Это позволяет предполагать, что данные участки можно считать приоритетными резервуарами для НР в полости рта [29].

В исследовании ученых из Саудовской Аравии [30] у 65% пациентов зубной налет оказался положительным на НР, а более чем у 50% бактерии находились в желудке. У пациентов с пародонтитом процент НР в зубном налете был значительно выше (79% против 43%; $p < 0,05$) и в желудке (60% против 33%; $p < 0,05$), чем у пациентов без пародонтита. Кроме того, 78% пациентов с пародонтитом по сравнению с 30% лиц без пародонтита имели положительный результат теста на сосуществование НР в зубном налете и в желудке [30]. На основании систематического обзора литературы об инфекции НР и ее присутствии в полости рта можно сделать вывод, что зубной налет может выступать в качестве резервуара, и надлежащее поддержание гигиены полости рта имеет важное значение для предотвращения повторного заражения [31].

В китайский метаанализ [32] были включены 12 наблюдательных исследований (8 из Азии, 1 из Европы и 3 из Южной Америки) с участием 2727 человек. Согласно объединенным результатам, инфекция НР в полости рта была связана с заболеванием пародонта (ОР 2,53, 95% ДИ 1,86–3,44; $p < 0,05$). Существенной гетерогенности среди статей не наблюдалось ($I^2 = 44,3\%$; $p < 0,05$). По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о наличии корреляции между оральной инфекцией НР и возникновением заболеваний пародонта [32]. В греческом метаанализе [33] вероятность наличия НР в полости рта была выше у пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми контрольными лицами, с ОШ 1,87 (95% ДИ 0,85–4,10; $p = 0,12$). Вероятность наличия НР в желудке также была выше у пациентов с хроническим пародонтитом, с ОШ 1,80 (95% ДИ 0,82–3,95; $p = 0,15$).

В метаанализе международной группы ученых [34] подчеркивается, что НР может колонизировать зубной налет независимо от желудка и наоборот; но когда обнаруживаются оба заболевания, ее присутствие может быть более значительным. Наддесневой и поддесневой зубной налет может быть резервуаром НР, это позволяет предполагать, что у пациентов с желудочными инфекциями вероятность наличия НР в полости рта выше.

В иранский метаанализ [35] были включены двадцать три исследования с 8638 пациентами (15 исследований «случай-контроль» с 2366 пациентами и 8 перекрестных с 6272 пациентами). После объединения выбранных исследований вероятность наличия инфекции НР у пациентов с пародонтитом составила 2,47 (ОР 2,47; 95% ДИ 2,01, 3,03; $I^2 = 50,87\%$; $p = 0,001$). Кроме того, шансы после объединения исследований «случай-контроль» составили 2,77 (ОР 2,77; 95% ДИ 2,11, 3,66; $I^2 = 37,16\%$; $p = 0,049$), а после объединения аналитических исследований поперечного сечения они были равны 2,07 (ОР 2,07; 95% ДИ 1,62, 2,65; $I^2 = 43,25\%$; $p = 0,050$).

В недавно опубликованном обзоре международной группы ученых [36] резюмируются мнения на участие НР во взаимоотношениях патологии пародонта и ЯБ. Эксперты отмечают, что полость рта может играть роль резервуара, а также в передаче и колонизации НР. Путь передачи НР до конца не изучен. Распространенность НР в полости рта сильно варьирует, на нее влияют характеристики населения, регионы, где образцы собирают в полости рта, и различия в методах обнаружения. Хотя прямой связи между наличием НР в образцах полости рта и инфекцией желудка нет, положительные исследования на желудочный НР часто демонстрируют более высокую распространенность бактерии в полости рта. Это позволяет предположить, что желудок может быть не единственным резервуаром НР. В полости рта НР может вызывать дисбаланс микробиома и ремоделирование экосистемы полости рта. Обнаружение НР в полости рта неинвазивным методом может обеспечить более доступный диагностический инструмент, а также помочь предотвратить передачу и повторную колонизацию желудка.

В китайском исследовании [37] рассматривали эпигенетические механизмы, лежащие в основе потенциально двунаправленной связи пародонтита и ЯБ, связанной с НР. При интегративном анализе deregulated miRNAs выявлены потенциальные молекулярные механизмы, включающие топовые miRNA, их гены и TF-мишени, связывающие ЯБ, инфицированную НР, с пародонтитом, и выделены соединения, нацеленные на оба заболевания.

Пародонтальная и эрадикационная терапия

В сербском сравнительном исследовании [38] успешная эрадикация после комбинированной пародонтальной и тройной эрадикационной терапии отмечена у 77,3% пациентов, тогда как после одной только тройной эрадикационной терапии – 47,6%. В турецком исследо-

вании [39] тройная терапия в сочетании с пародонтологическим лечением привела к 64,7% эрадикации, а только тройная терапия – к 51,1% эрадикации.

Китайские авторы [40] указывают, что пародонтологическое лечение может снизить распространенность пероральной НР и улучшить скорость эрадикации желудочной НР. В другом китайском исследовании [41] показано, что лечение оральной инфекции увеличило показатель успешности эрадикации желудочной инфекции с 61,33% до 82,26% в диапазонах 95% ДИ. Еще в одном китайском исследовании [42] установлено, что распространенность НР в слизистой оболочке желудка составила 19,64% у пациентов, которым проводили контроль зубного налета, что было значительно ниже, чем у тех, кому этот контроль не проводили (84,31%).

В обзоре итальянских ученых [43] отмечается, что полость рта является внежелудочным резервуаром НР, а пародонтальная терапия, связанная с системной, может эффективнее искоренить НР из слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта, снижая рецидив инфекции. В метаанализе ученых из Марокко [44] показано, что дополнение пародонтальной терапией эрадикационной терапии значительно снизило относительный риск персистенции желудочного НР на 63% (ОР 0,37, 95% ДИ 0,21–0,64; $p=0,0004$) у пациентов с желудочными заболеваниями.

В китайском метаанализе [45] продемонстрировано, что пародонтальная терапия в сочетании с эрадикационной терапией НР увеличила частоту эрадикации желудочного НР по сравнению с только эрадикационной терапией (ОР 2,15; 95% ДИ 1,47–3,14; $p<0,0001$) у лиц с НР. Кроме того, пародонтальная терапия также имела преимущества при долгосрочной эрадикации желудочного НР. После эрадикации НР частота рецидивов желудочной инфекции НР увеличилась у участников, получавших пародонтальную терапию, по сравнению с получавшими только эрадикационную терапию (ОР 3,60; 95% ДИ 2,11–6,15; $p<0,00001$).

В тайландском проспективном рандомизированном исследовании [46] 698 пациентов с инфекцией желудка НР, из которых 347 получили только лечение желудка НР, а 342 – лечение желудка НР плюс пародонтальную терапию, после эрадикации желудочной инфекции НР ее рецидив был значительно ниже в группе получавших лечение желудочной инфекции НР плюс пародонтальную терапию, чем в группе получавших только лечение

желудочной инфекции НР (ОР 0,67; 95% ДИ 0,45–0,99). Авторы отметили тесную связь между наличием НР в слюне и в желудке.

В турецком метаанализе [47] рассматривалась пародонтальная терапия и ее влияние на эрадикацию НР в желудке. Отмечено, что добавление лечения пародонта приводит к улучшению показателей эрадикации НР в желудке с ОР 4,11 ($p=0,01$). Авторы считают, что включение профессионального пародонтологического лечения в системную эрадикационную терапию может быть стратегией, повышающей эффективность эрадикационной терапии НР.

В недавно обновленном обзоре [48] подтверждено, что добавление пародонтальной терапии к эрадикационной терапии НР превосходит использование только эрадикационной терапии НР. Авторы делают вывод, что добавление пародонтальной терапии к стандартной эрадикационной терапии может оказаться клинически жизнеспособным вариантом и проложить путь к борьбе с бременем НР, а также в определенной степени способствовать профилактике устойчивости к противомикробным препаратам и значительно повысить эффективность стандартной эрадикационной терапии НР, которую используют во всем мире [48].

Заключение

Приведенные в обзоре результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между патологией пародонта и ЯБ. Ключевым связывающим фактором здесь является НР. Полость рта может играть роль резервуара, а также в передаче и колонизации НР. Нехирургическое пародонтологическое лечение повышает эффективность стандартной эрадикационной терапии, что целесообразно учитывать в реальной клинической практике.

Данные о наличии связи между ЯБ и пародонитом обуславливают необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта интернистами/гастроэнтерологами при курации пациентов с ЯБ и при их наличии направлять пациентов на консультацию и лечение к стоматологу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51(5):367-75. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5
2. Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. *Терапевтический архив*. 2018;8:125-30. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5
Chukaeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Combined pathology: controversial issues of terminology, accounting and influence on the choice of patient management tactics. *Terapevticheskij arxiv*. 2018;8:125-30. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5 (in Russian).
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;6(154):4-9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35631132>
Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;6(154):4-9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35631132> (in Russian).
4. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справоч-*

- ник поликлинического врача. 2015;1:26-31. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842>
- Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;1:26-31. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842> (in Russian).
5. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;2:10-8. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
 - Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2019;2:10-8. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian).
 6. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/
 - Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 (in Russian).
 7. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021 Jul;100(8):798-809. DOI: 10.1177/0022034521995157
 8. O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011-2014. *J Am Board Fam Med*. 2023Apr3;36(2):313-324. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1
 9. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*. 2000;23:9-12. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x
 10. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;11:15-24. DOI: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016;11:15-24. DOI: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24 (in Russian).
 11. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;5:73-9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontitis and cardiovascular diseases: in parallel or in one bundle? *Consilium Medicum*. 2015;5:73-9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> (in Russian).
 12. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;17:12-6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases. *Medicinskij sovet*. 2015;17:12-16. URL: (in Russian).
 13. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;3:6-17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu., Ivanova D.S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021;3:6-17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 (in Russian).
 14. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(2):21-30. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of dyslipidemia and periodontal diseases. *Clinical review for general practice*. 2024;5(2):21-30. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384 (in Russian).
 15. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):62-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023;4(6):62-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273 (in Russian).
 16. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40-51. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Farmateka*. 2023;30(9-10):40-51. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51 (in Russian).
 17. Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;223(3):14-24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
 - Trukhan D.I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3):14-24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24 (in Russian).
 18. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(15):62-70. DOI: 10.21518/ms2024-373
 - Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):62-70. DOI: 10.21518/ms2024-373 (in Russian).
 19. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность болезней органов дыхания и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(13):270-8. DOI: 10.21518/ms2024-300
 - Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of respiratory diseases and periodontal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):270-8. DOI: 10.21518/ms2024-300 (in Russian).
 20. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(5):288-97. DOI: 10.21518/ms2024-079
 - Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):288-97. DOI: 10.21518/ms2024-079 (in Russian).
 21. Kaneto C, Toyokawa S, Inoue K et al. Association between periodontal disease and peptic ulcers among Japanese workers: MY health up study. *Glob J Health Sci*. 2012;4(2):42-9. DOI: 10.5539/gjhs.v4n2p42
 22. Boylan MR, Khalili H, Huang ES et al. A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(2):e49. DOI: 10.1038/ctg.2013.14
 23. Yu HC, Chen TP, Wei CY, Chang YC. Association between Peptic Ulcer Disease and Periodontitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):912. DOI: 10.3390/ijerph15050912
 24. Byun SH, Min C, Hong SJ et al. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4387. DOI: 10.3390/ijerph17124387
 25. Wang Y, Zhu J, Tang Y, Huang C. *J Periodontol* 2024. DOI: 10.1002/JPER.23-0560
 26. Zhang L, Chen X, Ren B et al. *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity: Current Evidence and Potential Survival Strategies. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):13646. DOI: 10.3390/ijms232113646
 27. López-Valverde N, Macedo de Sousa B, López-Valverde A et al. Possible Association of Periodontal Diseases With *Helicobacter pylori* Gastric Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:822194. DOI: 10.3389/fmed.2022.822194
 28. Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(1):126-32. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.126
 29. Gebara EC, Pannuti C, Faria CM et al. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19(4):277-80. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2004.00153.x
 30. Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S et al. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol* 2009;23(3):177-9. DOI: 10.1155/2009/950527
 31. Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP et al. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol* 2014;2014:261369. DOI: 10.1155/2014/261369
 32. Liu Y, Li R, Xue X et al. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection in oral cavity: a meta-analysis of 2727 participants mainly based on Asian studies. *Clin Oral Investig* 2020;24(7):2175-88. DOI: 10.1007/s00784-020-03330-4

33. Tsimpiris A, Tsolianos I, Grigoriadis A et al. Association of Chronic Periodontitis with Helicobacter pylori Infection in Stomach or Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Dent* 2023;17(2):270-82. DOI: 10.1055/s-0042-1756690
34. Maurotto M, Costa LG, Manso MC et al. Correlation between Periodontitis and Gastritis Induced by Helicobacter pylori: A Comprehensive Review. *Microorganisms* 2024;12(8):1579. DOI: 10.3390/microorganisms12081579
35. Moradi Y, Majidi L, Khateri S et al. The association between periodontal diseases and helicobacter pylori: an updated meta-analysis of observational studies. *BMC Oral Health* 2023;23(1):523. DOI: 10.1186/s12903-023-03232-3.
36. Costa LCMC, Carvalho MDG, Vale FF et al. Helicobacter pylori in oral cavity: current knowledge. *Clin Exp Med* 2024;24(1):209. DOI: 10.1007/s10238-024-01474-1
37. Li N, Wang Z. Integrative Analysis of Deregulated miRNAs Reveals Candidate Molecular Mechanisms Linking H. pylori Infected Peptic Ulcer Disease with Periodontitis. *Dis Markers* 2022;2022:1498525. DOI: 10.1155/2022/1498525
38. Zaric S, Bojic B, Jankovic Lj. et al. Periodontal therapy improves gastric Helicobacter pylori eradication. *J Dent Res* 2009;88(10):946-50. DOI: 10.1177/0022034509344559
39. Yuksel Sert S, Ozturk A, Bektas A, Cengiz MI. Periodontal treatment is more effective in gastric Helicobacter pylori eradication in those patients who maintain good oral hygiene. *Int Dent J* 2019;69(5):392-9. DOI: 10.1111/idj.12484
40. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric Helicobacter pylori be improved by killing oral Helicobacter pylori? *World J Gastroenterol* 2013;19(39):6645-50. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6645
41. Wang XM, Yee KC, Hazeki-Taylor N et al. Oral Helicobacter pylori, its relationship to successful eradication of gastric H. pylori and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol* 2014;65(4):559-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25179088/>
42. Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. *J Periodontol* 2009;80(10):1606-9. DOI: 10.1902/jop.2009.090029
43. Lauritano D, Cura F, Candotto V et al. Periodontal pockets as a reservoir of Helicobacter pylori causing relapse of gastric ulcer: a review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(3 Suppl. 1):123-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511191/>
44. Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric Helicobacter pylori recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012;39(12):1166-73. DOI: 10.1111/jcpe.12015
45. Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2(2):CD009477. DOI: 10.1002/14651858.CD009477.pub2
46. Tongtawe T, Wattanawongdon W, Simawaranon T. Effects of periodontal therapy on eradication and recurrence of Helicobacter pylori infection after successful treatment. *J Int Med Res* 2019;47(2):875-83. DOI: 10.1177/0300060518816158
47. Ozturk A. Periodontal Treatment Is Associated With Improvement in Gastric Helicobacter pylori Eradication: An Updated Meta-analysis of Clinical Trials. *Int Dent J* 2021;71(3):188-96. DOI: 10.1111/idj.12616
48. Rahat M, Saqib M, Ahmed M et al. Use of eradication therapy in adjunction to periodontal therapy versus alone for treatment of Helicobacter pylori infections: a mini review. *Ann Med Surg (Lond)* 2023;85(6):2756-60. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000741

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. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Поступила в редакцию: 30.09.2024

Поступила после рецензирования: 09.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

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.), 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

Received: 30.09.2024

Revised: 09.10.2024

Accepted: 10.10.2024



Клинический разбор пациентки с марфаноидным фенотипом и дивертикулярной болезнью

А.М. Полтавцева✉, И.А. Викторова, М.Ю. Рожкова, М.В. Петренко, Д.С. Иванова

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

✉poltavtseva.98@mail.ru

Аннотация

Термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) на территории постсоветского пространства так прочно вошел в медицинскую практику, что многие специалисты не стремятся верифицировать моногенные синдромы, нередко скрывающиеся за привычным обликом пациента-«диспластика». Приводится клиническое наблюдение пациентки с признаками ДСТ, которая с молодых лет наблюдается у разных специалистов с болевыми синдромами, трижды прооперирована по поводу абдоминального болевого синдрома, однако устойчивого положительного результата не получено. При осмотре пациентки с жалобами, указывающими на патологию пищеварительной системы, выявлены признаки системного вовлечения соединительной ткани (7 баллов в соответствии с Гентскими критериями), т.е. установлен марфаноидный фенотип, в сочетании с висцеральными поражениями, такими как трансверзоптоз, долихосигма, дивертикулярная болезнь и дивертикулит, которые подтверждают наличие наследственного нарушения соединительной ткани (ННСТ). Из базы наследственных заболеваний человека OMIM известно, что дивертикулы характерны для таких ННСТ, как синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, синдром Коффина–Лоури, синдром Вильямса–Берена, аутосомно-доминантный поликистоз почек, между которыми проводился дифференциальный диагноз. После анализа всех данных можно предположить у нашей пациентки синдром Элерса–Данло. Известно, что именно дефект синтеза коллагена I или III типов или тенаскина X характеризует прогрессирующее поражение кишечника при дивертикулярной болезни с возможностью абдоминальных катастроф (разрыв кишки или дивертикулит с перитонитом), поэтому верификация диагноза с помощью генетического исследования особенно важна.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Элерса–Данло, марфаноидный фенотип.

Для цитирования: Полтавцева А.М., Викторова И.А., Рожкова М.Ю., Петренко М.В., Иванова Д.С. Клинический разбор пациентки с марфаноидным фенотипом и дивертикулярной болезнью. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 12–18. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00489

Clinical analysis of a patient with marfanoid phenotype and diverticular disease

Anastasiya M. Poltavtseva✉, Inna A. Viktorova, Maria Yu. Rozhkova, Marina V. Petrenko, Daria S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉poltavtseva.98@mail.ru

Abstract

The term "connective tissue dysplasia" (DST) in the territory of the post-Soviet space has become so firmly established in medical practice that many specialists do not seek to verify monogenic syndromes, often hiding behind the usual appearance of the patient "dysplasty". The clinical observation of a patient with signs of DST, who has been observed from a young age by various specialists with pain syndromes, has been operated on three times for abdominal pain syndrome, but no stable positive result has been obtained. Upon examination of a patient with complaints indicating pathology of the digestive system, signs of systemic connective tissue involvement were revealed (7 points in accordance with the Ghent criteria), that is, a marfanoid phenotype was established, in combination with visceral lesions such as transversoptosis, dolichosigma, diverticular disease and diverticulitis, which confirm the presence of hereditary connective tissue disorder (NST). From the OMIM database of hereditary human diseases, it is known that diverticula are characteristic of such NCDs as Marfan syndrome, Ehlers–Danlo syndrome, Coffin–Lowry syndrome, Williams–Behren syndrome, autosomal dominant polycystic kidney disease, between which a differential diagnosis was made. After analyzing all the data, it can be assumed that our patient has Ehlers–Danlo syndrome. It is known that it is a defect in the synthesis of collagen types I or III or tenascin X that characterizes progressive intestinal damage in diverticular disease with the possibility of abdominal catastrophes (rupture of the intestine or diverticulitis with peritonitis), therefore, verification of the diagnosis using genetic research is especially important.

Keywords: diverticular disease, hereditary connective tissue disorders, Ehlers–Danlo syndrome, marfanoid phenotype.

For citation: Poltavtseva A.M., Viktorova I.A., Rozhkova M.Yu., Petrenko M.V., Ivanova D.S. Clinical analysis of a patient with marfanoid phenotype and diverticular disease. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00489

Наследственные заболевания соединительной ткани рассматриваются большинством специалистов как редкие, однако в последнее время появились данные о большей распространенности этих заболеваний [1]. На практике их выявление затруднительно по ряду причин. Во-первых, клиническое применение Гентских критериев синдрома Марфана для диагностики системного вовлечения соединительной

обременено такими методами обследования, как определение «протрузии вертлужной впадины» и «эктазии твердой мозговой оболочки» (высоконагрузочные рентгенологические исследования). Клиническая верификация синдрома Элерса–Данло с использованием критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 г., трудоемка, так как включает многочисленные специфические признаки 13 типов, верифи-

кация которых занимает много времени, значительно превышающего время стандартного приема даже врача генетика медико-генетической консультации [2, 3]. Во-вторых, молекулярно-генетические исследования, безусловно, показанные в этой ситуации, в рутинной медицинской практике для большинства пациентов недоступны из-за высокой стоимости (не входят в оплату системы обязательного медицинского страхования). В-третьих, широкая фенотипическая протяженность признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) от мало-выраженных до тяжелых форм требует знаний и навыков дифференциации диагностики моногенных синдромов, которыми не в полной мере располагают даже генетики. Поэтому из клинической практики практически исчезли пациенты с диагнозами «синдром Марфана», «синдром Элерса–Данло», но появилось большое количество пациентов с недифференцированной ДСТ. Это затрудняет накопление, анализ и осмысление фактов для продуктивного развития этой области научных знаний.

Основные традиционно выделяемые диспластические фенотипы – марфаноподобный (с долихостеномелией, арахнодактилией) и элерсоподобный (с гипермобильностью суставов, гиперэластичной кожей) – нередко перекрещиваются между собой с невозможностью выделения ведущего. Оба синдрома ассоциируются с многочисленными отклонениями в опорно-двигательном аппарате, включая сколиоз, деформации грудной клетки и стопы. Эти нарушения включены как в Гентские критерии, так и критерии Международного консорциума 2017 г., и играют значительную роль в диагностике заболеваний. Отличительные характеристики скелета пациентов с синдромом Марфана и с некоторыми подтипами синдрома Элерса–Данло включают астеническое телосложение, высокий рост, превышающий верхние границы возрастных норм, высокое дугообразное небо, скученность зубов – признаки классического марфаноидного фенотипа [2, 3]. Однако помимо скелетопатий существует множество висцеральных проявлений данных заболеваний. В России они изучены применительно к недифференцированной ДСТ. Так, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) часто вовлекается в патологический процесс более чем в 70% случаев [4]. Описаны отклонения от нормы всех отделов пищеварительной системы, часто сочетающихся между собой. При ДСТ часто выявляются изменения длины и размеров органов пищеварения: мегаколон и долихосигма, удлинённый желчный пузырь. Изменения положения органов пищеварения также могут быть обусловлены нарушениями структуры и функции соединительной ткани при ДСТ [5]. При ирригоскопии изменения положения толстого кишечника обнаруживаются у 90% пациентов с ДСТ, колоноптоз – у 26% [4]. Диспластикозависимые изменения стенки полых органов ведут к развитию дивертикулов, которые могут возникать практически в любом отделе ЖКТ, чаще толстой кишки, несколько реже – двенадцатиперстной, возможно их сочетание [4, 5]. Высокая частота гастроэнтерологической патологии у пациентов с ДСТ, согласно

российским публикациям, свидетельствует о частом вовлечении в диспластический процесс полых органов пищеварения.

В качестве примера, подтверждающего вышеизложенные факты, приводится клиническое наблюдение. Пациентка Б., 58 лет, обратилась с жалобами: на боли в животе после еды, нарушение стула со склонностью к запорам, першение в горле, горечь во рту, налет на языке.

Анамнез жизни: туберкулез, ВИЧ, гепатиты отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность: мать страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа. Отец умер от рака ЖКТ.

Из анамнеза заболевания. Считает себя больной с молодых лет, когда начали беспокоить боли в кишечнике, вздутие живота. Наблюдалась по поводу синдрома раздраженного кишечника, принимала по этому поводу множество препаратов, включая антидепрессанты с переменным эффектом. До настоящего времени по поводу интенсивных болей в животе перенесла три полостные операции (аппендэктомия, холецистэктомия, рассечение спаек) с развитием спаечной болезни органов брюшной полости. В 2020 г. пациентка перенесла COVID-19, после чего боли в животе усилились, изменился вкус привычных продуктов питания, появилось нарушение стула. В связи с этим пациентка неоднократно обследовалась: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), фиброколоноскопия (ФКС), кал на дисбиоз. Структурных патологических изменений выявлено не было.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Температура тела 36,6° С. Телосложение правильное. Тип конституции астенический. Достаточного питания. Обращает на себя внимание гипотония, гипотрофия мышц. Масса тела 67 кг, рост 174 см. ИМТ 22,1 кг/м². Размах рук 183 см. Долихостеномелия (размах рук превышает рост на 9 см) (рис. 1). Арахнодактилия выявлена с помощью тестов большого пальца и запястья. Рост сидя 85 см, нижний сегмент = 87 см (174 см – рост стоя) (рис. 2).

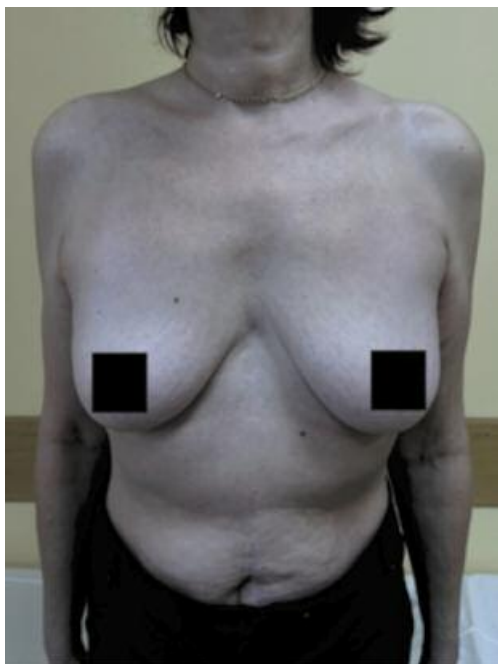
Рис. 1. Долихостеномелия (увеличенный размах рук), сложная деформация грудной клетки, гипотония, гипотрофия мышц.
Fig. 1. Dolichostenomelia (increased arm span), complex chest deformity, hypotonia, hypotrophy of muscles.



Рис. 2. Измерение роста сидя.
Fig. 2. Measuring seated height.



Рис. 3. Разнонаправленная деформация грудной клетки (в верхней части килевидная форма корпорокостального типа, а в нижней части (в области прикрепления мечевидного отростка к груди) – кратерообразное воронкообразное вдавление).
Fig. 3. Divergent chest deformity (keel-shaped chest deformity of corporocostal type in the upper part, crater-shaped funnel-shaped depression in the lower part (where the xiphoid process is connected to the sternum)).



Кожа бледно-розовая, умеренной влажности. Растяжимость кожи на тыле кисти и на предплечье (внутренняя сторона недоминирующей руки) – 4 см. Видимые слизистые розовые. Склеры бледно-голубые. При осмотре

Рис. 4. Сколиоз нижнегрудного отдела позвоночника 1-й степени (асимметрия грудной клетки: разный уровень и наклон плеч, разное расстояние углов лопаток до позвоночника).
Fig. 4. Grade 1 lower thoracic scoliosis (chest asymmetry: uneven shoulders, different shoulder tilt, different distances between the scapular angles and the spine).



Рис. 5. Поперечное и продольное плоскостопие с натоптышами под II пальцами стоп, hallux valgus.
Fig. 5. Transverse and longitudinal flat feet with calluses under the second toes, hallux valgus.



полости рта обращает на себя внимание готическое нёбо, прогения, микрогнатия (гипоплазия верхней челюсти), скученность зубов. Язык обложен коричневым налетом. Со стороны зрительной системы: нарушения рефракции +3 диоптрия. Щитовидная железа: видимое увеличение перешейка, пальпаторно увеличен перешеек. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка сложной разнонаправленной деформации: в верхней части килевидная форма

Рис. 6. УЗИ-признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе. Застой в желчном пузыре. Уплотнение полостной системы и диффузные изменения в паренхиме почек. Метеоризм. Атеросклероз аорты.

Fig. 6. Sonographic signs of diffuse changes in the liver and pancreas. Gallbladder congestion. Compaction of the renal cavity system and renal parenchymal changes. Flatulence. Atherosclerosis of the aorta.

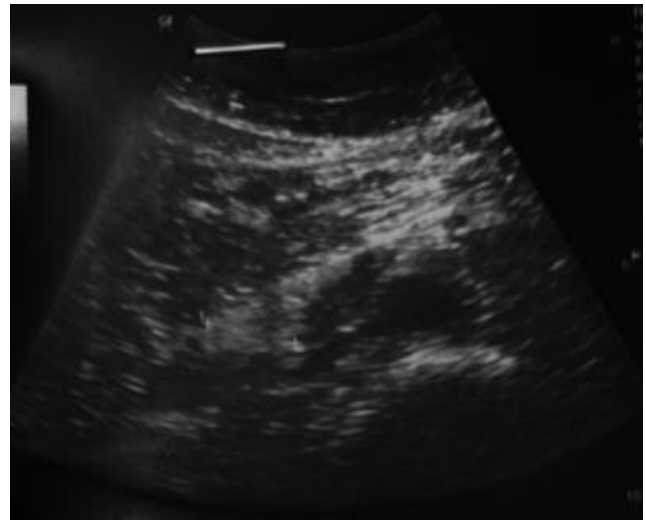
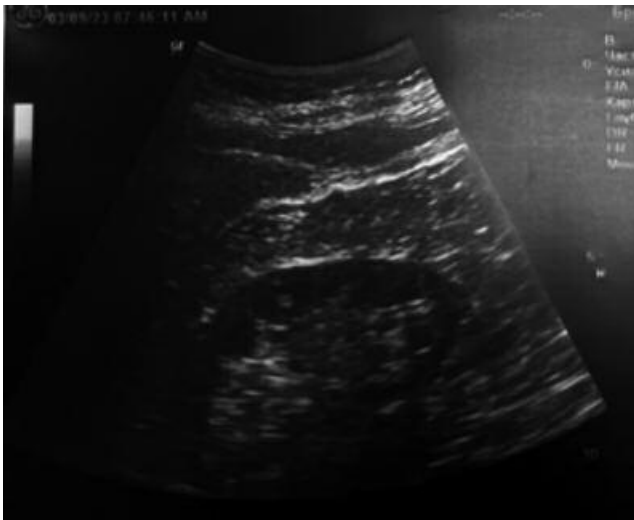


Таблица 1. Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани (в баллах). Пересмотренные Гентские критерии 2010 г. [2].
Table 1. Systemic connective tissue involvement score (points). Revised Ghent criteria, 2010 [2].

№ п/п	Наименование признака	Баллы
1	Симптом запястья и большого пальца	3
	Симптом запястья или большого пальца	1
2	Килевидная деформация грудной клетки	2
	Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
3	Вальгусная деформация стопы	2
	Плоскостопие	1
4	Пневмоторакс	2
5	Эктазия твердой мозговой оболочки	2
6	Протрузия тазобедренного сустава	2
7	Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту, нетяжелая степень сколиоза	1
8	Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
9	Недоразгибание локтевого сустава	1
10	Лицевые признаки (от 3 из 5): долихоцефалия, энофтальма. Скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
11	Кожные стрии	1
12	Миопия более 3 диоптрий	1
13	Пролапс митрального клапана (любой вид)	1

Примечание. Максимальное количество – 20 баллов. Количество баллов 7 и более свидетельствует о системной вовлеченности соединительной ткани.

корпорокостального типа, а в нижней части (в области прикрепления мечевидного отростка к грудице) – кратерообразное воронкообразное вдавление (рис. 3). Отмечается сколиоз грудного отдела позвоночника 1-й степени (рис. 4). Грудная клетка эластичная, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. Дыхание везикулярное, дополнительные дыхательные шумы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. При аускультации сердца ритм правильный, тоны сердца ясные, ритмичные, PS 71 в минуту, АД 110/63 мм рт. ст. на фоне постоянного приема конкора 1,25 мг/день. Живот при осмотре правильной овальной формы, в размерах не увеличен. При пальпа-

ции живота отмечается дискомфорт в зоне Шоффара, болезненность в точке Мейо–Робсона 1 и 2. Печень пальпируется у края реберной дуги, край ее ровный, мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное. При пальпации паравертебральных точек болезненности нет. Симптомы натяжения отрицательные. Отеков нет. Поперечное и продольное плоскостопие с натоптышами под вторыми пальцами стоп (рис. 5 и 6). Мобильность суставов по Beighton&Hogan: наклон вперед (1 балл), переразгибание V пальцев (2 балла), сгибание больших пальцев к предплечью (2 балла), переразгиба-

Таблица 2. &Общий анализ крови
Table 2. Complete blood count

Гематокрит	41,9	%	35–47
Гемоглобин	13,7	г/дл	11,7–16
Эритроциты	4,63	млн/мкл	3,8–5,3
Тромбоциты	325	тыс/мкл	150–400
Лейкоциты	6,21	тыс/мкл	4,5–11
Нейтрофилы (общ. число), %	51,0	%	48–78
Лимфоциты, %	39,8	%	19–37
Моноциты, %	5,8	%	3–11
Эозинофилы, %	2,8	%	1–5
Базофилы, %	0,6	%	<1,0
СОЭ	7	мм/ч	<30

Таблица 3. Биохимический анализ крови
Table 3. Blood biochemistry panel

АЛАТ	18	Ед/л	<31
АСАТ	18	Ед/л	<31
Билирубин общий	9,9	мкмоль/л	3,4–20,5
Глюкоза	6,3	ммоль/л	4,1–6,0
Креатинин	107	мкмоль/л	49–90
Мочевая кислота	321	мкмоль/л	150–350
Общий белок	73	г/л	64,83
Холестерин	7,50	ммоль/л	<5,0

Таблица 4. Общий анализ мочи
Table 4. Urinalysis

Цвет	Соломенно-желтый		
Прозрачность	Полная		
Относительная плотность	1016	г/л	1003–1035
pH	5,5	ммоль/л	5–8
Глюкоза	Отрицат.	ммоль/л	<0,140
Эпителий плоский	Не обнаружен	в п/зр.	<5
Эпителий переходный	Не обнаружен	в п/зр.	<1
Эпителий почечный	Не обнаружен	в п/зр.	Отсутствует
Лейкоциты (микроскопия)	Не обнаружен	в п/зр.	<5
Эритроциты (мироскопия)	Не обнаружен	в п/зр.	<2
Цилиндры	Не обнаружен	в п/зр.	Отсутствуют
Соли	Не обнаружен		Отсутствуют
Слизь	В незначительном количестве		Отсут./незн.кол.

ние коленей (0 баллов), переразгибание локтей (2 балла). Сумма составляет 7 баллов, что свидетельствует о гипермобильности суставов.

По пересмотренным Гентским критериям 2010 г. [2] для оценки вовлеченности соединительной ткани у пациентки выявлены следующие признаки: положитель-

ный симптом запястья и большого пальца (3 балла), килевидная деформация грудной клетки (2 балла), уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему, увеличенное отношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза (1 балл), плоскостопие (1 балл) (табл. 1). Сумма баллов составила 7 по Гентским критериям, что свидетельствует о системном вовлечении соединительной ткани [2] – наличие марфаноидного фенотипа. Однако других патогномоничных критериев синдрома Марфана (поражение сердечно-сосудистой системы и глаз) у пациентки в 58 лет не выявлено, что исключает его наличие.

При обследовании анализы крови и мочи без особенностей (табл. 2 и 4). На ЭКГ выявлено замедление внутрипредсердной проводимости.

При ФГДС выявлены проксимальный диффузный дуоденит, косвенные признаки дискинезии. Уреазный тест на *H. pylori* отрицательный.

На УЗИ признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе, застоя в желчном пузыре. Уплотнение полостной системы и диффузные изменения в паренхиме почек. Метеоризм. Атеросклероз аорты (рис. 7 и 8).

Пациентка неоднократно проходила ФКС, при которой органической патологии обнаружено не было. При проведении МСКТ виртуальной колоноскопии были получены следующие данные: выявлены КТ-признаки дивертикул толстой кишки с проявлениями дивертикулита, КТ-признаки хронического колита, КТ-признаки долихосигмы, трансверзоптоза (рис. 9 и 10).

Клинический диагноз. Основной: Дивертикулярная болезнь кишечника. Дивертикулы толстой кишки с дивертикулитом. Дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма. Хронический НР – негативный гастрит. Проксимальный дуоденит.

Фоновое заболевание: Марфаноидный фенотип. Трансверзоптоз. Долихосигма.

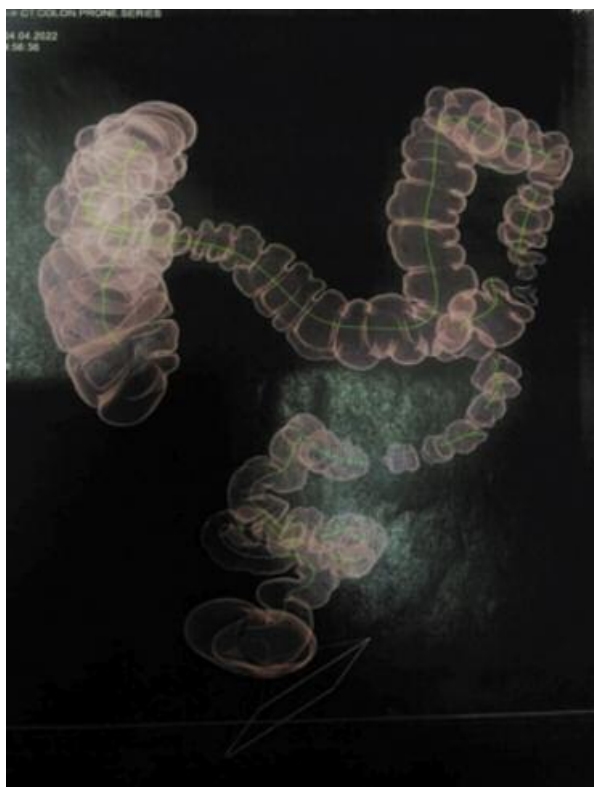
Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая, риск высокий. Атеросклероз аорты. Гиперхолестеринемия. Гипертензивная нефропатия. ХБП 3 А. Целевое АД ≤130/80 мм рт. ст.

Обсуждение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) толстой кишки – достаточно распространенное и сложное заболевание, возникающее в результате взаимодействия множества внешних и внутренних факторов, в том числе и генетических [6]. Данные, подтверждающие роль генетических факторов в развитии ДБ, были получены из каталога наследственных заболеваний человека Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM) как проявление синдромных форм ННСТ, которые включают синдромы Марфана, Элерса–Данло, Коффина–Лоури, Вильямса–Берена, аутосомно-доминантный поликистоз [7–9]. Последние исследования свидетельствуют, что именно генетический дефект в генах, кодирующих коллагены I или III типов, или тенасцин X предраспо-

Рис. 7. МСКТ виртуальная колоноскопия с признаками дивертикулов толстой кишки с проявлениями дивертикулита, хронического колита, умеренной долихосигмы, трансверзоптоза.

Fig. 7. Virtual MSCT colonoscopy showing signs of diverticula in the colon with manifestations of diverticulitis, chronic colitis, moderate dolichosigmoid, transverse colon ptosis.



лагают к развитию ДБ [10–14]. Диагноз «синдром раздраженной кишки», с которым пациентка наблюдалась длительное время, исключен, так как выявленные изменения (ДБ, трансверзоптоз и долихосигма) следует расценивать как прогрессирующие проявления деградации соединительной ткани при генетическом дефекте синтеза волокнистых компонентов (коллагена или тенасцина X) у пациентки с установленным марфаноидным фенотипом. Это наблюдение подчеркивает наличие генетической составляющей ДБ, несмотря на возникновение этой болезни в среднем возрасте, и усиливает идею о том, что именно изменения прочности волокнистых белков соединительной ткани с возрастом (коллагена или тенасцина) участвуют в патогенезе этого заболевания.

Коллаген III типа преимущественно содержится в стенке кровеносных сосудов (аорта, другие артерии), полых органов (кишка, матка) и в коже [15]. Таким образом, нарушение процесса его образования может проявляться развитием не только сосудистых катастроф, но и кишечных, включая разрыв кишки с развитием перитонита или разрыв матки.

Отсутствие у нашей пациентки поражения сердечно-сосудистой системы и глаз, характерных для синдрома Марфана, а также отсутствие патогномоничных лицевых аномалий и ранних когнитивных нарушений, характерных для синдромов Вильямса–Берена и Коффина–Лоури, исключает наличие этих заболеваний. Поликистоз почек по данным ультразвукового исследо-

вания также исключен. Наличие марфаноидного фенотипа (7 баллов по признакам системного вовлечения соединительной ткани в соответствии с Гентскими критериями) и в то же время наличие гиперрастяжимой кожи и гипермобильности суставов в сочетании с лицевыми дизморфиями и ДБ делает наиболее вероятным диагноз «синдром Элерса–Данло» с возможностью классически-подобного, гипермобильного или сосудистого типов. Данное заключение основано на указании единого генетического дефекта синдрома Элерса–Данло и ДБ в ОМIM: нарушение синтеза коллагена I или III типов или тенасцина X. Несмотря на все приведенные факты, диагноз «синдром Элерса–Данло» остается предположительным в отсутствие молекулярно-генетического исследования.

Установление точного генетического дефекта помогло бы предугадать возможный патогенетический ход событий и осложнений при системном вовлечении соединительной ткани, ведь такие пациенты имеют риск развития перитонита на фоне дивертикулита или разрыва кишки. Данные об инвалидизирующих и фатальных осложнениях ДБ при синдроме Элерса–Данло были получены по запросу «дивертикулярная болезнь» в каталоге ОМIM. Найдено описание двух неродственных пациентов с дефицитом тенасцина X и установленным диагнозом «синдром Элерса–Данло» без его классических проявлений (атрофические рубцы, плохое заживление ран), но с ДБ кишечника, осложнившуюся разрывом дивертикула [14].

Заключение

Настоящий клинический пример демонстрирует при-
сущую пациентам с марфаноподобным фенотипом по-
лиморбидность, низкий порог болевой чувствительно-
сти с множественными болевыми синдромами и непов-
торяющееся сочетание клинических диспластических
признаков, которое называется «фенотипической про-
тяженностью». Необходимость тщательного клиниче-

ского обследования и наблюдения пациентов-диспла-
стиков с верификацией генетического дефекта в «при-
чинных» генах, ответственных за синтез коллагена 1-го
и 3-го типов, а также тенасцина X в данном случае, ве-
роятнее всего, поможет предсказать и предотвратить
инвалидизирующие или фатальные осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- McGillis L, Mittal N, Santa Mina D et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am j med genetics. Part A.* 2020;182(3):1552-4833.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *J Med Genetics* 2010;47:476-85.
- Арсентьев В.Г., Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данло. *Педиатр.* 2018;9(1):118-25.
Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(1):118-25 (in Russian).
- Яковлев В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставроп. гос. мед. акад., Ом. гос. мед. акад. Ставрополь: [б. и.], 2005.
Yakovlev V.M. Immunopathological syndromes in hereditary connective tissue dysplasia. Stavropol State Medical University. akad., Om. state. med. acad. Stavropol: [B. I.], 2005 (in Russian).
- Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2010;(6):66-9.
Nechaeva G.I., Lialukova E.A., Rozhkova M.Iu. Connective tissue dysplasia: the main gastrointestinal manifestations. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010;(6):66-9 (in Russian).
- Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D et al. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. *Int J Mol Sci* 2022;23:6698.
- Beighton PH, Murdoch JL, Voteller T. Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut* 1969;10:1004-8. DOI: 10.1136/gut.10.12.1004
- Stagi S, Lapi E, Chiarelli F, de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatric Surg Int* 2010;26:943-44. DOI: 10.1007/s00383-010-2666-6
- Tursi A. Current and Evolving Concepts on the Pathogenesis of Diverticular Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2019; 28:225-3. DOI: 10.15403/JGLD-184
- Reichert MC, Kupcinkas J, Krawczyk M et al. Variant of COL3A1 (rs3134646) Is associated with risk of developing diverticulosis in white men. *Dis Colon Rectum* 2018;61:604-11. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001001
- Connelly TM, Berg AS, Hegarty JP et al. The TNFSF15 gene single nucleotide polymorphism rs7848647 is associated with surgical diverticulitis. *Ann Surg* 2014;259:1132-7. DOI: 10.1097/SLA.000000000000232
- Sigurdsson S, Alexandersson KF, Sulem P et al. Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nat Commun* 2017;8:15789. DOI: 10.1038/ncomms15789
- Coble JL, Sheldon KE, Yue F. et al. Identification of a rare LAMB4 variant associated with familial diverticulitis through exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2017;26:3212-20.
- Lindor NM, Bristow J. Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 May 15;135(1):75-80. DOI: 10.1002/ajmg.a.30671
- Николаева Е.А., Семьячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса-Данло: трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021;66(1):22-30. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30.
Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers-Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021;66(1):22-30 DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Полтавцева Анастасия Максимовна – асс. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-5342-9279

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

Рожкова Мария Юрьевна – доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-7695-149X

Петренко Марина – студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0009-0003-2077-0942

Иванова Дарья Сергеевна – доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-3668-1023

Поступила в редакцию: 18.09.2024

Поступила после рецензирования: 27.09.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya M. Poltavtseva – Assistant, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5342-9279

Inna A. Viktorova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Maria Yu. Rozhkova – Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7695-149X

Marina V. Petrenko – Student, Omsk State Medical University. ORCID: 0009-0003-2077-0942

Daria S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3668-1023

Received: 18.09.2024

Revised: 27.09.2024

Accepted: 03.10.2024



Особенности подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с болезнью Крона

Л.В. Тарасова^{1,2✉}, Н.Ю. Кучерова^{1,3}, Д.А. Иванова¹, Ю.В. Цыганова¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

² БУ ЧР «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Россия;

³ БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер», Чебоксары, Россия

✉ tlarisagast18@mail.ru

Аннотация

В статье представлено описание клинического случая и обоснована значимость подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с воспалительным заболеванием кишечника – болезнью Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, моноклональные антитела.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Кучерова Н.Ю., Иванова Д.А., Цыганова Ю.В. Особенности подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с болезнью Крона. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 19–22. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00490

Features of the selection of pathogenetic therapy in an elderly, comorbid patient with Crohn's disease

Larisa V. Tarasova^{1,2✉}, Nadezhda Yu. Kucheroва^{1,3}, Daria A. Ivanova¹, Julia V. Tsyganova¹

¹ Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

² Republic Clinical Hospital, Cheboksary, Russia;

³ Republic Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia

✉ tlarisagast18@mail.ru

Annotation

The article describes a clinical case and the importance of selecting pathogenetic therapy in an elderly comorbid patient with inflammatory bowel disease – Crohn's disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cytostatics, monoclonal antibodies.

For citation: Tarasova L.V., Kucheroва N.Yu., Ivanova D.A., Tsyganova Yu.V. Features of the selection of pathogenetic therapy in an elderly comorbid patient with Crohn's disease. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 19–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00490

Введение

В последнее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) среди всех возрастных групп, включая множество пожилых и коморбидных пациентов [1]. Из-за хронического характера заболевания пациентам часто требуются ежедневная патогенетическая терапия основного заболевания для достижения клинико-эндоскопической ремиссии и предотвращения рецидива, а также терапия сопутствующих заболеваний, лечение которых бывает жизненно необходимо. Побочные лекарственные реакции в таких случаях ожидаемы и могут возникнуть при применении любого из классов препаратов, используемых для лечения ВЗК, включая аминосалицилаты, стероиды, иммуносупрессоры, а также ингибиторы фактора некроза опухоли- α [2].

Кроме того, полипрагмазия, которая определяется как одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованно, возникает в случае несоблюдения клинических рекомендаций, стандартов и при игнорировании коллегиального решения о подборе терапии, проводимого в ходе мультидисциплинарного консилиума специалистов. С увеличением

полипрагмазии возрастает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий. Эта концепция уже получила большее признание как потенциальная клиническая проблема среди многих медицинских направлений [3]. По данным публикаций последний лет [4] полипрагмазия связана с ухудшением клинических исходов хронических заболеваний, вследствие увеличения нагрузки на терапию на печень и почки коморбидного пациента. Так, было показано, что у пациентов с болезнью Крона (БК), принимающих большое количество препаратов, повышалась активность колитического синдрома и снижалось качество жизни [5].

Наличие коморбидности у пациентов с ВЗК вызывает серьезную тревогу, поскольку сопутствующие заболевания могут отрицательно влиять как на самого пациента, так и вызвать сложности в подборе правильной лекарственной терапии во избежание полипрагмазии [6].

Далее в статье будет продемонстрирован клинический случай коморбидного пациента с БК с акцентом на подбор лекарственной терапии с позиции минимизации явления полипрагмазии, а также с применением подходов доказательной медицины.

Клинический случай

Пациент И., 74 года, ИМТ – 29 кг/м², страдающий болезнью Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, фаза язв, активное течение. Болезнь Крона была верифицирована в возрасте 73 лет, когда появились жалобы на боли в верхней части живота и правой подвздошной области, учащение стула до 6 раз в сутки, вздутие и урчание в животе независимо от приема пищи, снижение массы тела до 15 кг за последний год, выраженная общая слабость, снижение аппетита и повышенная утомляемость.

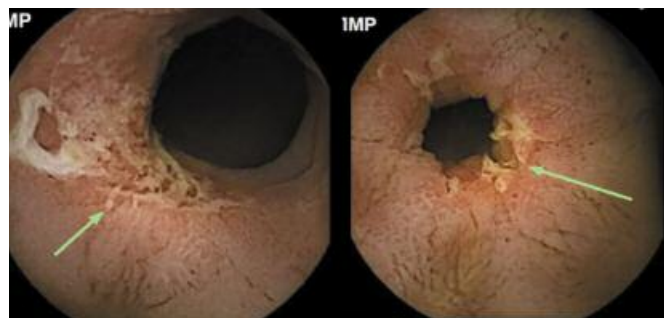
Из анамнеза болезни: с 2020 г. пациент отмечал неустойчивый стул без примесей до 2–3 раз в сутки, но врачам об этом не говорил, обследование кишечника соответственно не назначалось. В январе 2023 г. пациент стал отмечать периодический подъем температуры до 38°C и кожные высыпания в виде язвенных образований на коже предплечий, спины, груди, боковых поверхностях живота, достигавшие 1–2 см в диаметре, в последующем с тенденцией к слиянию и образованию огромных участков поражения с полигональными контурами, «подрытыми» краями, глубоким дном, с серозно-гнойным отделяемым, имеющим неприятный запах. Дерматолог рекомендовал пациенту мазь «Такролимус» в связи с подозрением на гангренозную пиодермию. Также пациент был направлен к гастроэнтерологу в региональный центр по диагностике и лечению ВЗК с подозрением на болезнь Крона. Пациент готов был проигнорировать назначение дерматолога, но в связи с появлением болевого синдрома в околопупочной области и диареи согласился на проведение капсульной эндоскопии, в ходе которой и были выявлены полуциркулярные изъязвления под фибрином в тонкой и подвздошной кишке, сужение просвета кишки в местах изъязвления, гиперемия окружающей слизистой, отечность терминального отдела подвздошной кишки (см. рисунок).

Результаты лабораторных исследований (фекальный кальпротектин 1700 мкг/г, СРБ 11 мг/л, гемоглобин 93 г/л, уровень лейкоцитов в сыворотке крови $10,5 \times 10^9$ /л) помогли верифицировать диагноз болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, фаза язв, тяжелая атака. Гангренозная пиодермия была расценена как аутоиммунное поражение кожи, связанное с активностью БК.

При назначении патогенетической терапии возникли вопросы, связанные с коморбидным профилем: пациент более 10 лет страдал сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и получал Метформин 2000 мг в сутки, а также хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и гипертонической болезнью, принимал индапамид 2,5 мг в сутки, периндоприл 4 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки и аспирин 75 мг в сутки. Необходимо отметить, что у пациента имеется избыточная масса тела (ИМТ – 29 кг/м²), что наряду с наличием гипертонической болезни и СД2 свидетельствует о наличии метаболического синдрома и требует дополнительного изучения показателей липидного спектра, функционального

На капсульной эндоскопии выявлен эрозивно-язвенный процесс в терминальном отделе подвздошной кишки.

The colonoscopy revealed an erosive and ulcerative process in the terminal part of the ileum.



состояния печени, а также уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В ходе дообследования выявлена гиперхолестеринемия до 6,7 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 2,1 ммоль/л, низкие показатели липопротеидов высокой плотности 0,9 ммоль/л. Показатели уровня мочевой кислоты в сыворотке крови находились по верхней границе нормы для мужчин – 419 мкмоль/л.

Необходимо отметить, что в связи с перенесенным ранее двухлодыжечным переломом правого голеностопного сустава перенес репозицию и остеосинтез, но по поводу развившейся посттравматической артропатии, сопровождаемой хроническим болевым синдромом, был вынужден не реже 4–5 раз в неделю принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (нимесулид, кеторолак) 5 мг в сутки, аспирин 75 мг в сутки.

С учетом пожилого возраста пациента, наличия компонентов метаболического синдрома, коморбидного профиля и тяжести течения БК с внекишечным проявлением в виде гангренозной пиодермии во избежание риска полипрагмазии происходил тщательный подбор схемы лекарственной терапии по двум направлениям: влияние на иммуноопосредованный механизм коморбидной патологии и подбор патогенетической и симптоматической терапии сопутствующих состояний и заболеваний.

Использование глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе с БК, включено в клинические рекомендации и стандарты и имеет высокую доказательную базу в связи с выраженным противовоспалительным эффектом. Также доказано, что ГКС обладают выраженным негативным влиянием на углеводный обмен, провоцируя стероид-индуцированные нарушения функции поджелудочной железы. Так, ГКС способствуют развитию инсулинорезистентности в скелетных мышцах путем регуляции ряда генов-мишеней GR, участвующих в каскаде передачи сигналов инсулина, что приводит к очевидному пострецепторному дефекту [7]. В эндокринной системе поджелудочной железы *in vivo* лечение ГКС приводит к вторичной гиперплазии β-клеток в попытке выработать достаточное количество инсулина для поддержания нормогликемии на фоне периферической

инсулинорезистентности в различных тканях-мишенях [8]. ГКС способны регулировать аспекты гомеостаза глюкозы в каждом органе-мишени, противодействуя прямому или косвенному действию инсулина, снижая при этом эффективность метформина и других сахароснижающих препаратов [9]. Исходя из перечисленных фактов назначение ГКС по поводу активного течения БК пациенту с СД 2 типа крайне нежелательно и требует коррекции иммуносупрессивной терапии с учетом особенностей обмена глюкозы.

Терапия цитостатиками (азатиоприн, меркаптопурин и др.) при СД также может спровоцировать нарушение гликемического профиля, вызвать неблагоприятные изменения со стороны печени и почек. В исследованиях последних лет доказано, что гепатотоксическое действие иммуносупрессорных препаратов, в частности азатиоприна, может усиливаться при СД2. Сахарный диабет может изменять метаболизм и выведение препарата, потенциально увеличивая риск токсичности и повреждения печени и почек. Так, у пациентов с СД при приеме азатиоприна наблюдались более значительные изменения показателей ферментов печени, демонстрирующие синергическую взаимосвязь между приемом цитостатического препарата и нарушенным обменом глюкозы [10].

НПВП ассоциируются с желудочно-кишечной токсичностью в виде повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, вызывая энтеропатию и гастропатию, повышая риск рецидива ВЗК, особенно при длительном использовании и в высоких дозах [11]. При иммунной дисрегуляции, связанной с ВЗК, в слизистой оболочке кишки происходит повышение провоспалительных и снижение ингибирующих цитокинов [12]. Этот дисбаланс приводит к дальнейшему прогрессированию повреждения слизистой оболочки кишки. Одна из теорий предполагает, что прямое негативное воздействие на функцию слизистой оболочки, вызванное НПВП, усиливает уже существующую генетически детерминированную иммунную дисрегуляцию у пациентов с ВЗК [13]. Также усиление желудочно-кишечной токсичности связано со снижением продукции простагландинов (через оба пути циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ-2) и местное действие через взаимодействие фосфолипидов поверхностной мембраны и влияние на активность митохондрий [14]. Возможно, НПВП играют роль в активации воспалительных путей при ВЗК через аналогичные механизмы [15]. Препаратом выбора из группы НПВП для пациентов с ВЗК являются селективные ингибиторы ЦОГ-2-коксибы – эторикокиб, целекоксиб. Они считаются наиболее безопасными, с более низким риском рецидивирования заболевания по сравнению с неселективными НПВП [16]. Лечение эторикокибом не было связано с появлением осложнений, связанных с ВЗК и другими заболеваниями ЖКТ [17].

Учитывая возраст пациента, иммуноопосредованный кожный процесс в виде гангренозной пиодермии, СД2, ХИБС, ГБ для помощи в определении дальнейшей так-

тики ведения и исключения риска полипрагмазии был осуществлен мультидисциплинарный консилиум специалистов регионального центра по диагностике и лечению ВЗК Чувашской Республики совместно со специалистами ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» (телемедицинская консультация). С учетом имеющихся данных и сопутствующего коморбидного фона в качестве иммуносупрессивной патогенетической терапии была рекомендована схема лечения top down с использованием полностью человеческого моноклонального антитела IgG, специфически ингибирующего интерлейкина 12 и 23 в дозе 390 мг внутривенно капельно однократно с последующим поддерживающим введением препарата по 90 мг подкожно раз в 8 недель. Устекинумаб был выбран в связи с подтвержденным благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и быстрым противовоспалительным эффектом, долгосрочной эффективностью, что оптимально для пожилых коморбидных пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями [18]. В ходе проведенных клинических исследований подтверждено, что профиль безопасности устекинумаба остается благоприятным в течение 4 лет долгосрочного периода наблюдений у пациентов с язвенным колитом и 5 лет у пациентов с болезнью Крона [19]. Эффективность и безопасность устекинумаба при БК были оценены в клинических испытаниях UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI, UNITI LTE [2, 3] и подтверждены в реальной клинической практике в многочисленных ретроспективных и проспективных исследованиях.

На фоне терапии моноклональным антителом устекинумабом было проведено контрольное обследование пациента через 3 месяца после начала терапии, которое показало эффективность проводимого лечения. Помимо уменьшения частоты стула до 1–2 раз в сутки, происходило полное купирование абдоминального болевого синдрома и лихорадки, приостановилось снижение массы тела, а также наблюдалось значительное улучшение со стороны кожных покровов.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует подходы к оптимальному выбору лекарственных препаратов у коморбидных пациентов с ВЗК во избежание полипрагмазии. Эти результаты указывают на то, что больше не означает лучше, и подчеркивают важность усовершенствованных алгоритмов лечения для оптимизации ведения пациентов с ВЗК. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) к препарату выбора у коморбидных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Zhao M, Gonczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-87. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab029
- Cross RK, Wilson KT and Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Alimentary Pharmacol & Therapeutics*. 2005;21:1211-1216. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02429.x
- Sheikh-Taha M, Asmar M. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. *BMC Geriatr* 2021; 233. DOI: 10.1186/s12877-021-02183-0
- Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging* 2011;28(7):509-18. DOI: 10.2165/11592010-00000000-00000
- Wang J, Nakamura TI, Tuskey AG, Behm BW. Polypharmacy is a risk factor for disease flare in adult patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Intest Res* 2019;17(4):496-503. DOI: 10.5217/ir.2019.00050
- Mosli MH, Alshahfi M, Alsanee MN et al. Multimorbidity among inflammatory bowel disease patients in a tertiary care center: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022;487. DOI: 10.1186/s12876-022-02578-2
- Bauerle KT, Harris C. Glucocorticoids and Diabetes. *Mo Med* 2016 Sep-Oct;113(5):378-83.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:99-126. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5
- Селимов А.Ю., Елисева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикоиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(1):209-218. Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oransky S.P. Glucose metabolism disorders in patients taking glucocorticosteroids: features of clinical manifestations and correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(1):209-218 (in Russian).
- Ghassemi F, Ardeshir RA, Ahmadi G, Hoshmandi A. Azathioprine effects on kidney and liver in diabetic rats. *World J Pharmaceutical research* 2014;3(2):1559-67.
- Ananthkrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 Mar 6;156(5):350-359. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007
- Xu XR, Liu CQ, Feng BS, Liu ZJ. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 Mar 28;20(12):3255-64. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3255
- Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2006;51(1):168-72. DOI: 10.1007/s10620-006-3103-5
- Takeuchi K, Smale S, Premchand P et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):196-202. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00980-8
- Why NSAIDs Are Bad for Crohn's and Ulcerative Colitis [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.verywellhealth.com/nsaids-non-steroidal-anti-inflammatories-and-ibd-1941656>. Дата доступа: 16.09.2024.
- Садыгова Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):101-105. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105
- Sadygova G.G. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathies and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):101-105. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105 (in Russian).
- El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):311-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
- Mocci G, Tursi A, Onidi FM et al. Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Evolving Paradigms. *J Clin Med* 2024; 13(5):1519. DOI: 10.3390/jcm13051519
- Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. *Gastroenterol y Hepatol (English Edition)* 2017;40(10):688-98. DOI: 10.1016/j.gastre.2017.08.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; зав. отд. гастроэнтерологии, БУ «Республиканская клиническая больница». E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Кучерова Надежда Юрьевна – аспирант каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; врач-кардиолог консультативной поликлиники БУ «Республиканский кардиологический диспансер». E-mail: nadezda_kan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9500-3719

Иванова Дарья Альбертовна – ординатор, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: dashken690@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7516-776X

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

Поступила в редакцию: 25.09.2024

Поступила после рецензирования: 04.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University; Republic Clinical Hospital. E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Nadezhda Yu. Kucherova – Graduate Student, Ulyanov Chuvash State University; cardiologist, Republic Cardiology Dispensary. E-mail: nadezda_kan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9500-3719

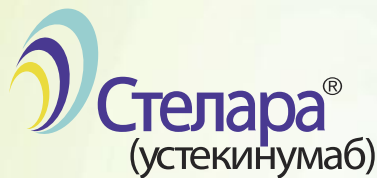
Daria A. Ivanova – Resident, Ulyanov Chuvash State University. E-mail: dashken690@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7516-776X

Julia V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Ulyanov Chuvash State University. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8339-9496

Received: 25.09.2024

Revised: 04.10.2024

Accepted: 10.10.2024



Миссия – долгосрочная ремиссия^{6,7}

Скорость наступления эффекта

1
неделя

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

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4

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

Бесстероидная клиническая ремиссия

90%

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

Долгосрочная выживаемость терапии

75%

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

Благоприятный профиль безопасности

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

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



Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения
www.JanssenMedicalCloud.ru

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



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

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG. Poster Abstract P2145. 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Danese S., et al. Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients With Ulcerative Colitis: 16-Week Data From the UNIFI Trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022 Dec.; 20 (12): 2858–2867. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco/jcz110. Epub. ahead of print]. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NAIVE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203–S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672. 6. Sandborn W., et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20: 578–90. 7. Afif, et al. UEGW 2022. #P0396. 8. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 9. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 10. Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022, Feb.; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 11. Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К.51), взрослые. Колопроктология, 2023; 1 (22): 10–45. 12. Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К.51), взрослые. Колопроктология, 2023; 22 (3): 10–49. 13. Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К.51), взрослые. Колопроктология, 2023; 1 (22): 10–45. 13. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180. PMID: 31711158. 14. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

На правах рекламы

Дата выпуска: сентябрь 2024, CP-478012

Johnson & Johnson



Клинический случай гигантской кисты Бейкера у пациента с ревматоидным артритом

К.Ю. Грищенко¹, И.А. Герасименко^{1,2✉}, А.А. Лоскутов^{1,3}, А.В. Субботина^{2,3}

¹ООО «Клиника Преображенская», Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

³ООО ЛДЦ «Клиника Солнечная», Краснодар, Россия

✉gerasimenko_ivan@inbox.ru

Аннотация

В статье приведен пример диагностики и хирургического лечения гигантской кисты Бейкера у пациентки с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, киста Бейкера, подколенная киста, синовэктомия.

Для цитирования: Грищенко К.Ю., Герасименко И.А., Лоскутов А.А., Субботина А.В. Клинический случай гигантской кисты Бейкера у пациента с ревматоидным артритом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 24–27. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00491

A clinical case of giant Baker's cyst in a patient with rheumatoid arthritis

Konstantin Yu. Grishchenko¹, Ivan A. Gerasimenko^{1,2✉}, Aleksey A. Loskutov^{1,3}, Anastasiya V. Subbotina^{2,3}

¹Limited Liability Company «Clinic Preobrazhenskaya», Krasnodar, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

³Limited Liability Company DTC «Clinic Solnechnaya», Krasnodar, Russia;

✉gerasimenko_ivan@inbox.ru

Abstract

In this article, we present an example of diagnosis and surgical treatment of a giant Baker's cyst in a patient with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, Baker's cyst, popliteal cyst, synovectomy.

For citation: Grishchenko K.Yu., Gerasimenko I.A., Loskutov A.A., Subbotina A.V. Clinical case of Baker's giant cyst in a patient with rheumatoid arthritis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 24–27 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00491

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание с прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [2]. Распространенность РА среди взрослого населения составляет от 0,5 до 2% [1]. Согласно статистическим данным, в 2017 г. в России зарегистрировано более 300 тыс. пациентов с РА [4]. При РА синовиальная оболочка, предположительно, является первичной аутоиммунной мишенью [3]. В развернутой и финальной стадиях заболевания в патологический процесс вовлекаются связочный аппарат и синовиальные сумки – синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера) [2].

Название дано в честь работы доктора Уильяма Морранта Бейкера. В 1877 г. Бейкер описал 8 случаев периапикальных кист, вызванных выделением синовиальной жидкости из коленного сустава и образованием нового мешка вне сустава [5].

Пальпируемое образование позади коленного сустава, которое обычно расширяет подкожную клетчатку, находится между полуперепончатой мышцей и медиальной головкой икроножных сухожилий [6].

В данной статье мы представляем гигантскую кисту Бейкера у пациента с РА, распространяющуюся до нижней трети икроножной мышцы, до сухожильно-мышечного перехода ахиллова сухожилия.

Клинический случай

Больная Е., 68 лет, обратилась в клинику с жалобами на боль в правом коленном суставе и отек правой голени.

Из анамнеза заболевания следовало, что около 15 лет назад у пациентки диагностирован РА. Последние годы больная демонстрирует крайне низкую приверженность лечению – ревматолога не посещает, синтетические базовые противовоспалительные препараты не принимает, при усилении суставного синдрома самостоятельно проводит внутримышечные инъекции бета-метазона (с частотой в среднем 1 раз в 2–3 мес). В течение нескольких месяцев стали прогрессивно нарастать жалобы на боль в правом коленном суставе и отек правой голени.

Локальный статус: область правого коленного сустава и правой голени отечна. По задней поверхности голени на всей протяженности пальпируется неподвижное, мягкое образование. Симптом баллотирования надколенника отрицательный. Объем движений в коленном суставе: сгибание – 80°, разгибание – 180°. Нарушения целостности передней и задней крестооб-

Рис. 1. МРТ. Сагиттальная плоскость (а), аксиальная плоскость (б), корональная плоскость (в). Режим T2 с жироподавлением. На всех плоскостях по задней поверхности верхней и средней трети голени визуализируется крупное тонкостенное кистовидное образование веретенообразной формы с четкими контурами, с однородным жидкостным содержимым.

Fig. 1. MRI. Sagittal plane (a), axial plane (b), coronal plane (c) T2-weighted images with fat suppression. On all planes along the posterior surface of the upper and middle third of the shin, a large, thin-walled, cystic formation of a spindle shape with clear contours and homogeneous liquid contents is visualized.

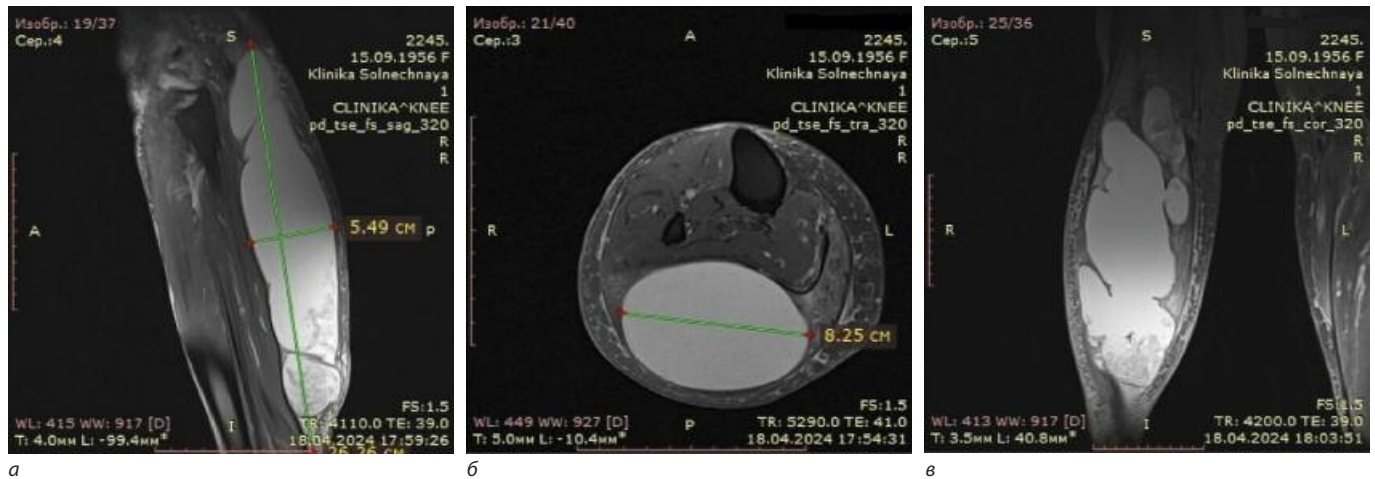


Рис. 2. Выделение кисты Бейкера.
Fig. 2. Separation of Baker's cyst.



разных связок (симптом переднего и заднего выдвижного ящика) не выявлено. Нарушения целостности боковых связок не выявлено. Положительный симптом Байкова, Мак-Маррея в проекции медиального и латерального менисков. Чувствительных нарушений нет.

Результаты лабораторных исследований. В общем анализе крови СОЭ – 20 мм/ч, других изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: СРБ – 4,4 мг/л, ревматоидный фактор – 84,0 МЕ/мл.

Результаты инструментальных исследований. Выполнена МРТ правого коленного сустава – МР-картина остеоартроза правого коленного сустава 4-й степени по Kellgren-Lawrence; МР-признаки гигантской кисты Бейкера протяженностью 27 см; хондромалиция суставных поверхностей (на латеральных мыщелках 4-й степени по Outerbridge) с признаками остеохондрального повреждения эпифизов латеральных мыщелков большеберцовой, бедренной костей; синовит, супрапателлярный бурсит; МР-признаки дегенеративного разрыва латерального мениска; косо-горизонтального повреждения медиального мениска с частичной боковой его экструзией (рис. 1).

Хирургическое лечение. Принято решение об удалении образования. Учитывая размеры образования, доступ был выполнен в подколенной области по срединной линии от уровня подколенной складки до границы средней и нижней трети голени, практически до сухожильно-мышечного перехода ахиллова сухожилия. При выделении образования одновременно удалено 600 мл содержимого кисты, отмечается выраженное уплотнение стенок в верхней части и плотное сращение с окружающими тканями, что затруднило выделение (рис. 2). Образование размером 270 × 100 мм располагалось в мягких тканях кзади от икроножной мышцы с обширным синовиальным паннусом внутри, наблюдалось остеохондральное повреждение мыщелков бедренной и большеберцовой кости.

Образование удалено в полном объеме. Удаление производилось послойно, с техническими трудностями, в виду интимной спаянности с подлежащими тканями. Ворота выделены, ушиты нерассасывающимся шовным материалом. Оставшаяся послеоперационная рана ушита послойно рассасывающимся шовным материалом с оставлением активного дренажа. Дренаж был удален в первые сутки. По дренажу – 50 мл геморрагического отделяемого. Пациентка выписана с улучше-

нием – отмечает значительную положительную динамику в виде исчезновения болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Обсуждение

В зависимости от исследуемой популяции и техники визуализации от 5% до 32% случаев патологий коленного сустава сопровождаются кистами Бейкера [7]. Киста Бейкера в подавляющем большинстве случаев развивается как вторичная патология. Причинами ее возникновения являются синовиты (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.), посттравматические состояния коленного сустава [8]. При этом ревматоидный артрит – одна из наиболее распространенных связанных патологий.

Ревматоидный артрит – это хроническое иммуновоспалительное заболевание, приводящее к увеличению выработки синовиальной жидкости в коленном суставе. При этом синовиальная жидкость оказывает сильное влияние на коленный сустав, может присутствовать хондральное повреждение и вовлечение соединительной ткани [9].

Дифференциальная диагностика проводится с сосудистыми, травматическими и гнойно-инфекционными поражениями голени: тромбозом глубоких вен, острой артериальной непроходимостью, травматическими повреждениями мышц и сухожилий голени, а также флегмоной.

Для лечения кист Бейкера применяют различные консервативные и хирургические методы в зависимости от основной причины и сопутствующей патологии. Положительный эффект дает аспирация содержимого путем пункции кисты Бейкера с введением глюкокортикостероидов [10, 11]. Также может быть рассмотрена пункционная аспирация содержимого кисты с введением метотрексата, что представляет собой альтернативную терапию для тех, кто рефрактен к лечению глюкокортикостероидами [12].

Если после пункции кисты Бейкера не получен положительный результат, т.е. происходит быстрое накоп-

ление жидкости в кисте, выполняют радикальное артроскопическое или открытое удаление кисты с прошиванием соустья, связывающего ее с полостью сустава. Иссечение кисты является одним из вариантов хирургических вмешательств.

Заключение

Киста Бейкера – распространенная патология, развивающаяся вторично по отношению к воспалительной и невоспалительной патологии коленного сустава у лиц с предрасполагающими анатомическими особенностями. В большинстве случаев киста Бейкера протекает субклинически. Симптоматику, как правило, вызывают крупные кисты, что связано в первую очередь с механическим препятствием сгибанию в коленном суставе. При объективном осмотре кисты Бейкера больших размеров визуально определяются и пальпируются как плотноэластичное образование в мягких тканях подколенной области. Для определения точной локализации, формы, размеров кисты Бейкера, а также для оценки внутрисуставной патологии пациентам следует выполнять УЗИ подколенной области и МРТ коленного сустава. Пункционные методики лечения кист имеют довольно высокую частоту рецидивов. Из хирургических методов лечения ряд преимуществ имеет артроскопическое иссечение: методика относительно проста, позволяет эффективно устранять сопутствующую внутрисуставную патологию, существенно сократить сроки реабилитации и частоту рецидивов. При кистах значительных размеров, как в представленном клиническом случае, показано открытое иссечение кисты. Дифференциальный диагноз кисты Бейкера и ее осложнений требует междисциплинарного подхода и осведомленности врачей широкого круга специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Финансирования данной работы не проводилось.

Information about sponsorship. No funding has been provided for this work.

Литература / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 22:388(10055):2023-2038. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2
- Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations. Moscow, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2 (in Russian).
- Firestein G, Budd RC, Harris ED. Jr, McInnes IB, Ruddy S, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. New York, NY: Saunders; 2008.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>
The general morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical materials, part IV, Moscow. 2018. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (in Russian).
- Baker WM. On the formation of synovial cysts in the leg in connection with disease of the knee-joint. 1877. *Clin Orthop Relat Res* 1994 Feb. (299):2-10.
- Martí-Bonmatí L, Mollá E, Dosdá R, Casillas C, Ferrer P. MR imaging of Baker cysts – prevalence and relation to internal derangements of the knee. *MAGMA* 2000 Jul;10(3):205-10. DOI: 10.1007/BF02590647. PMID: 10873212.
- John R. Handy, Popliteal cysts in adults: A review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001;31(2):108-18. ISSN 0049-0172. DOI:
- Миронов С.П., Орлецкий А.К., Николаев К.А. Современные подходы к диагностике и лечению кист подколенной области. *Кремлевская медицина* 2005;2:33-6.
Mironov S.P., Orletsky A.K., Nikolaev K.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of popliteal cysts. *Kremlin Medicine* 2005; 2:33-6 (in Russian).
- Nogueira E, Gomes A, Preto A, Cavaco-Paulo A. Update on therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Current Medicinal Chemistry* 2016;23(21):2190-2203. DOI: 10.2174/0929867323666160506125218.
- Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях: Уч. пособие. А.Г. Беленький. Российская медицинская академия последипломного образования. М., 1997;62-78.

- Intraarticular and periarticular administration of corticosteroid drugs in rheumatic diseases: Textbook. A.G. Belenky. Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow, 1997;62-78 (in Russian).
- Smith MK, Lesniak B, Baraga MG, Kaplan L, Jose J. Treatment of popliteal (baker) cysts with ultrasound-guided aspiration, fenestration, and injection: long-term follow-up. *Sports Health*. 2015;7(5):409-14.
 - Hofman-González F, Hernández-Díaz C, Solano-Ávila C et al. Giant Baker's cyst treated with intralesional methotrexate. *Cirugia y Cirujanos* 2013;81(1):64-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Грищенко Константин Юрьевич – ортопед-травматолог, ООО «Клиника Преображенская»

Герасименко Иван Александрович – врач-кардиолог, гл. врач ООО «Клиника Преображенская», ассистент каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ». E-mail: gerasimenko_ivan@inbox.ru; ORCID: 0009-0008-5743-536X

Лоскутов Алексей Алексеевич – ортопед-травматолог, ООО «Клиника Преображенская», ООО ЛДЦ «Клиника Солнечная»

Субботина Анастасия Владимировна – ассистент каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ», ООО ЛДЦ «Клиника Солнечная»

Поступила в редакцию: 03.07.2024

Поступила после рецензирования: 15.07.2024

Принята к публикации: 18.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konstantin U. Grishchenko – Orthopedic traumatologist, Limited Liability Company «Clinic Preobrazhenskaya»

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

Aleksey A. Loskutov – Orthopedic traumatologist, Limited Liability Company «Clinic Preobrazhenskaya», Limited Liability Company DTC «Clinic Solnechnaya»

Anastasiya V. Subbotina – Assistant, Kuban State Medical University, Limited Liability Company DTC «Clinic Solnechnaya»

Received: 03.07.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 18.07.2024



Идиопатический лобулярный панникулит. Клинический случай

Н.В. Овсянников¹, О.В. Замахина^{✉2}, Д.Р. Мингулов², В.Ф. Горшков², В.В. Клишин²

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

²ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск, Россия

✉ozamakhina@yandex.ru

Аннотация

К панникулитам относятся гетерогенные заболевания, характеризующиеся иммуновоспалительным процессом в подкожно-жировой клетчатке. В патологический процесс могут вовлекаться и другие органы, в частности опорно-двигательный аппарат и внутренние органы. Этиология и патогенез панникулитов до конца не изучены, однако наиболее вероятно их иммунопатологическая природа. Единая классификация панникулитов отсутствует. Определенный клинический интерес представляет идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) (синонимы: рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит, нодулярный панникулит Пфейфера–Вебера–Крисчена. ИЛП по МКБ-10 относится к системным заболеваниям соединительной ткани (M35.6). Описанный клинический случай ИЛП демонстрирует сложность диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена, идиопатический лобулярный панникулит, системное заболевание соединительной ткани.

Для цитирования: Овсянников Н.В., Замахина О.В., Мингулов Д.Р., Горшков В.Ф., Клишин В.В. Идиопатический лобулярный панникулит. Клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 28–32. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00492

Idiopathic lobular panniculitis. Clinical case

Nikolay V. Ovsyannikov¹, Olga V. Zamakhina^{✉2}, Dmitriy R. Mingulov², Vladimir F. Gorshkov², Vitalij V. Klishin²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov, Omsk, Russia

✉ozamakhina@yandex.ru

Abstract

Panniculitis includes heterogeneous diseases characterized by an immuno-inflammatory process in the subcutaneous fat. Often the musculoskeletal system and internal organs are involved in the pathological process. The etiology and pathogenesis of panniculitis are not fully understood, however, the immunopathological nature of the disease is most likely. There is no uniform classification of panniculitis. Ideopathic lobular panniculitis (ILP) (synonyms: recurrent febrile non-suppurating panniculitis, nodular Pfeiffer-Weber-Christian panniculitis) is of particular clinical interest. ILP according to ICD-10 refers to systemic connective tissue lesions (M 35.6). The described clinical case of IPD demonstrates the difficulty of diagnosing this disease.

Keywords: Pfeifer-Weber-Christian Disease, idiopathic nodular panniculitis, systemic connective tissue disease.

For citation: Ovsyannikov N.V., Zamakhina O.V., Mingulov D.R., Gorshkov V.F., Klishin V.V. Idiopathic lobular panniculitis. Clinical case. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 28–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00492

Актуальность

К панникулитам относятся гетерогенные заболевания, характеризующиеся иммуновоспалительным процессом в подкожно-жировой клетчатке. Нередко в патологический процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат и внутренние органы. Этиология и патогенез панникулитов до конца не изучены, однако наиболее вероятно их иммунопатологическая природа. Единая классификация панникулитов отсутствует.

Определенный клинический интерес представляет идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) (синонимы: рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит, нодулярный панникулит Пфейфера–Вебера–Крисчена. ИЛП по МКБ-10 относится к системным заболеваниям соединительной ткани (M35.6). Это редкое заболевание: в мировой литературе описано около 230 случаев, в отечественной – 75 [1–3]. Морфологически ИЛП проявляется воспалением жировой ткани с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией, возможным развитием некрозов, образо-

ванием липогранулем и типичных крупных клеток с пенистой цитоплазмой [3].

Клиническая картина ИЛП и его морфологическая картина впервые были описаны К. Пфейфером в 1882 г. и обозначены как «очаговая атрофия подкожно-жировой клетчатки». В последующем в 1925 г. Ф.П. Вебер предложил назвать эту патологию «рецидивирующим нодулярным панникулитом». Описание клинической картины этого заболевания в 1928 г. Г.Э. Крисченом было расширено симптомами интоксикационного синдрома. Им был предложен термин «рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит», что в последующем получило название синдрома Вебера–Крисчена. В отечественной литературе ИЛП впервые был описан Ю.В. Постновым и Л.Н. Николаевым в 1961 г. [1].

Выделены следующие клинические формы ИЛП: узловая, бляшечная, инфильтративная и мезентериальная [1, 3–5]. Сложность диагностики ИЛП определяется неспецифичной клинической картиной. Это могут быть лихорадка (до 41 С°), слабость, тошнота, рвота,

снижение аппетита, полиартралгии, артрит, миалгии, поражение орбит и вовлечение в воспалительный процесс брыжейки [6–8]. Соответственно, пациент с ИЛП может обратиться к врачам самых разных специальностей, не имеющих опыта диагностики и лечения этого заболевания. Настоящий клинический случай служит иллюстрацией сложности диагностики ИЛП.

Описание клинического наблюдения

Мужчина, 25 лет, поступил в хирургическое отделение с жалобами на образование плотного безболезненного образования на коже спины. Ранее наблюдался у терапевта с диагнозом ОРВИ. Отмечал повышение температуры тела более $38,5^{\circ}\text{C}$ ежедневно в течение 1,5 месяца, за последнюю неделю появилось образование на коже спины, которое постепенно приобретало синюшную окраску. Хирургом был направлен на госпитализацию в отделение гнойной хирургии с диагнозом «нагноившаяся атерома спины».

При поступлении в стационар было отмечено наличие лихорадки до $38,8^{\circ}\text{C}$, подкожного образования в околопозвоночной области слева на уровне VII шейного позвонка, выступающего над поверхностью кожи диаметром 4 см, безболезненного при пальпации. Обращал на себя внимание участок уплотнения кожи и подкожно-жировой клетчатки по передней поверхности грудной клетки в подключичной области слева размером с ладонь, который невозможно было собрать в складку, поверхность кожи над ним имела слабую гиперпигментацию (рис. 1, 2). При лабораторном обследовании были выявлены гипохромная анемия легкой степени, умеренная лейкопения, лимфоцитоз, ускорение СОЭ до 24 мм/ч, повышение уровней СРБ до 23 г/л и ферритина до 388 мкг/л, повышение АЛАТ и АСАТ до 3 норм, повышение IgA, снижение иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8, незначительное повышение прокальцитонина, гипоальбуминемия, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия, умеренная протеинурия. Уровни комплемента 3, комплемента 4, сывороточной липазы, сывороточной амилазы, α -1-антитрипсина, креатинфосфокиназы, креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови не выходили из референтного интервала. Скрининг TORCH, скрининг на туберкулез, Коксаки IgM, бруцеллы IgG и IgM, боррелии IgG и IgM были отрицательными. Показатели антинуклеарных антител, волчаночных антикоагулянтов, антинейтрофильных цитоплазматических антител, криоглобулина и антифосфолипидных антител соответствовали нормальным. Вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, метаболические факторы, врожденные или наследственные заболевания (болезнь Вильсона), лекарства и токсины, вызывающие повышение уровня ферментов печени, чрезмерное злоупотребление алкоголем, ожирение и сахарный диабет были исключены.

При фиброколоноскопии патологических изменений выявлено не было. По данным фиброэзофагогастро-дуоденоскопии – признаки поверхностного гастрита,

Рис. 1. Панникулит на передней поверхности грудной клетки.
Fig. 1. Panniculitis on the anterior chest surface.



Рис. 2. Панникулит на задней поверхности грудной клетки.
Fig. 2. Panniculitis on the posterior chest surface.



дуоденита. При проведении МСКТ органов грудной клетки описаны признаки двухсторонней лимфаденопатии подмышечных лимфоузлов, отека, инфильтрации

Рис. 3. Зона повышенной плотности «мутной» брыжеечной жировой клетчатки на аксиальном скане.

Fig. 3. Area showing the increased density of "cloudy" mesenteric fat, axial view.



Рис. 4. Зона повышенной плотности «мутной» брыжеечной жировой клетчатки на сагиттальном скане.

Fig. 4. Area showing the increased density of "cloudy" mesenteric fat, sagittal view.

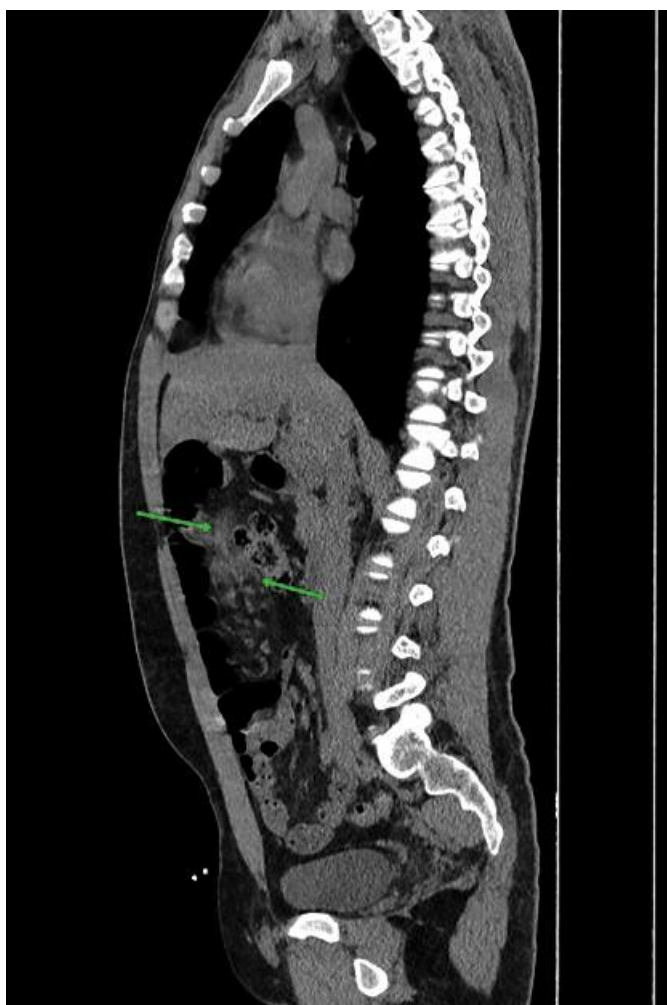
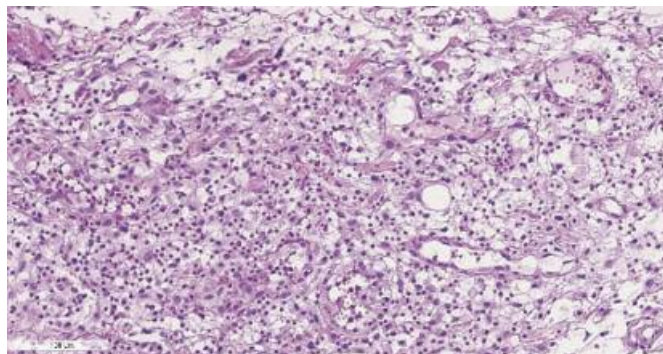


Рис. 5. Хроническое активное воспаление с вовлечением подкожной жировой клетчатки (панникулит).

Fig. 5. Chronic active inflammation involving subcutaneous fat (panniculitis).



мягких тканей грудной клетки и плечевой области слева. МСКТ органов брюшной полости позволила выявить признаки гепатоспленомегалии, реактивных изменений брыжейки тонкой кишки по типу панникулита с умеренной мезентериальной лимфаденопатией (рис. 3, 4).

При проведении биопсии образования в области спины гнойного отделяемого получено не было. Выполнена биопсия кожи и подмышечного лимфоузла. При морфологическом исследовании в биоптате кожи выявлено хроническое активное воспаление с вовлечением подкожной жировой клетчатки (панникулит) (рис. 5).

Признаки опухолевого роста обнаружены не были. Данные иммуно-гистохимического исследования соответствовали панникулиту. При морфологическом исследовании лимфатического узла выявлены признаки реактивной лимфаденопатии. Для уточнения локализации очагов активности панникулита проведена позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, выявившая повышенную фиксацию радиофармпрепарата в подкожных инфильтратах, в единичном аксиллярном лимфоузле слева, а также локальное уплотнение в брыжейке слева с повышенной метаболической активностью, гепатоспленомегалию, диффузно-повышенную фиксацию препарата в костном мозге.

Проведены консультация гематолога и онкологический консилиум, которые исключили вероятность гематологического заболевания и панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы.

Установлен диагноз панникулита Пфейфера–Вебера–Крисчена, мезентериальная форма. Проведено лечение преднизолоном 30 мг/сут внутривенно с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, снизились уровни СРБ и ферритина. Пациент взят на диспансерный учет ревматологом, назначена базисная терапия: преднизолон 10 мг/сут, альфакальцидол 1 мкг на ночь, гидроксихлорохин 400 мг/сут. Через 1 месяц наблюдения отмечено улучшение состояния кожи, температура тела повышалась однократно до субфебрильных цифр, достигнута полная нормализация показателей крови, маркеров воспаления, протеинурии и печеночных ферментов.

Обсуждение

В клинической практике проблема диагностики ИЛП весьма актуальна. Это обусловлено целым рядом объективных причин: разнообразием и неспецифичностью клинических проявлений заболевания; многообразием клинических форм ИЛП; редкостью заболевания; отсутствием у врачей опыта диагностики ИЛП. Внедрение клинических рекомендаций по диагностике и лечению большого количества заболеваний приучило врачей руководствоваться схемой «нозологика – протокол обследования – протокол лечения». Подобные рекомендации по диагностике и лечению панникулита не разработаны, что требует от врачей различных специальностей при работе с таким пациентом навыков объективного обследования, качественного анализа полученной информации, выработки плана проведения ряда сложных дополнительных методов исследования и наличия возможности их выполнения, нестандартного, творческого мышления при диагностике заболевания.

Заключение

Проблема диагностики панникулита Пфайфера–Вебера–Крисчена обусловлена многообразием клинических форм и различной активностью течения, а также отсутствием единых критериев постановки диагноза. Это нередко приводит к поздней постановке диагноза и, следовательно, неадекватной тактике лечения таких больных. Рассмотренный клинический случай демонстрирует важность общего осмотра, и, в частности, тщательного исследования кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки. Учитывая малое количество описанных случаев заболевания, существуют трудности оценки прогноза. Своевременная диагностика ИЛП, учет разнообразия форм и активности процесса, диспансерное наблюдение пациента создают благоприятные условия для эффективного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит как общеклиническая проблема. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):49-53. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000187
Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic Lobular Panniculitis as a common clinical problem. *Therapeutic Archive.* 2019;91(5):49-53. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000187 (in Russian).
- Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(3): 261-72. DOI: 10/1053/j.semder.2016.12.004
- Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Дифференциальная диагностика панникулитов. *Врач.* 2014;11:14-18.
Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG et al. Differential diagnosis of panniculitis. *Vrach (The doctor).* 2014;11:14-18 (in Russian).
- Ахмеров С.Ф., Нуриахметова Т.Ю., Абдракипов Р.З. и др. Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера–Крисчена. *Современная ревматология.* 2017;11(2):57-59. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-57-59
Akhmerov S.F., Nuriakhmetova T.Yu., Abdrakipov R.Z. et al. Long-term follow-up of a female patient with Weber-Christian panniculitis. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2017;11(2):57-59. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-57-59 (in Russian).
- Белоглазов В.А., Петров А.В., Шадуро Д.В. и др. Панникулит Крисчена–Вебера (разбор клинического случая). *Крымский терапевтический журнал.* 2014;23(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pannikulit-krischena-vebera-razbor-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 18.05.2024).
- Beloglazov V.A., Petrov A.V., Shaduro D.V. et al. Panniculitis Christian – Weber (analysis of clinical case). *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2014;23(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pannikulit-krischena-vebera-razbor-klinicheskogo-sluchaya> (date of the application: 18.05.2024) (in Russian).
- Гребенюк В.Н., Дударева Л.А., Тогоева Л.Т., Мураков С.В. Рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит Вебера–Крисчена. *Клиническая дерматология и венерология.* 2011;9(3):15-8. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2011/3/downloads/ru/031997-2849201133> (дата обращения: 12.05.2024)
Grebeniuk VN, Dudareva LA, Togoeva LT, Murakov SV. Recurrent febrile non-suppurative Weber-Christian panniculitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2011;9(3):15-8. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2011/3/downloads/ru/031997-2849201133> (date of the application: 12.05.2024) (in Russian).
- Metha R, Gahlot GP, Das P et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2016;79(2):254-256. PMID: 27382948
- Rotondo C, Corrado A, Mansueto N et al. Pfeifer-Weber-Christian Disease: A Case Report and Review of Literature on Visceral Involvements and Treatment Choices. *Clin Med Insights Case Rep* 2020;13: 1179547620917958. DOI: 10.1177/1179547620917958

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Николай Викторович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ.
E-mail: niklajjovs@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9945-7881

Замакхина Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВПО ОмГМУ.
E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Ovsyannikov – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: niklajjovs@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9945-7881

Olga V. Zamakhina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324

Мингулов Дмитрий Рашидович – врач-хирург, зав. отделением гнойной хирургии БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: dming74@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9745-0283

Dmitrij R. Mingulov – Head of the Department of Purulent Surgery, City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov. E-mail: dming74@mail.ru; ORCID 0009-0000-9745-0283.

Горшков Владимир Федорович – врач-хирург отделения гнойной хирургии БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: vladimirgorschckov@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-0258-8303

Vladimir F. Gorshkov – Surgeon, City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov. E-mail: vladimirgorschckov@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-0258-8303.

Клишин Виталий Владимирович – врач лучевой диагностики, заведующий отделением лучевой диагностики БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: ogkb@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-1916-7962

Vitalij V. Klishin – Head of the Department of Radiation Diagnostics, City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov. E-mail: ogkb@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-1916-7962

Поступила в редакцию: 20.06.2024

Поступила после рецензирования: 11.07.2024

Принята к публикации: 05.09.2024

Received: 20.06.2024

Revised: 11.07.2024

Accepted: 05.09.2024



Клинический случай железодефицитной анемии у пациентки с легочной артериальной гипертензией: мультидисциплинарная проблема

К.В. Балькина^{1,2}, Т.В. Павлова²

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

✉kseniabal@list.ru

Аннотация

В последнее время внимание клиницистов привлекают проблемы лечения дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного генеза, так как коррекция этого состояния улучшает прогноз и течение заболевания. При этом работ, посвященных изучению применения препаратов железа у пациентов с легочной артериальной гипертензией, не так много. Своевременная диагностика и лечение анемии или скрытого железодефицита у пациентов данной категории не только корректируют симптомы анемии, но и профилактируют прогрессирование основного заболевания. Однако в клинической практике парентеральные препараты железа у пациентов со скрытым его дефицитом используют достаточно редко, вследствие чего необходима активная разъяснительная работа среди практикующих врачей с целью расширения использования данного вида лечения.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, железодефицит, анемия, карбоксиматозат железа.

Для цитирования: Балькина К.В., Павлова Т.В. Клинический случай железодефицитной анемии у пациентки с легочной артериальной гипертензией: мультидисциплинарная проблема. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 33–38.

DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00493

A clinical case of iron deficiency anemia in a patient with pulmonary arterial hypertension: a multidisciplinary problem

Ksenia V. Balkina^{1,2}, Tatyana V. Pavlova¹

¹Polyakov Samara Regional Clinical Cardiologial Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

✉kseniabal@list.ru

Abstract

Recently, the correction of iron deficiency in patients with chronic heart failure has been widely studied to improve the prognosis and course of the disease. At the same time, there are not so many works devoted to the study of the use of iron preparations in patients with pulmonary arterial hypertension. Timely diagnosis and treatment of anemia or latent iron deficiency in patients of this category not only correct the symptoms of anemia, but also prevent the progression of the disease. However, at present, in real clinical practice, parenteral iron preparations in patients with latent iron deficiency are rarely used, as a result of which active outreach among practitioners is necessary in order to expand the use of this type of treatment.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, iron deficiency, anemia, Ferric carboxymaltose.

For citation: Balkina K.V., Pavlova T.V. A clinical case of iron deficiency anemia in a patient with pulmonary arterial hypertension: a multidisciplinary problem. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 33–38 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00493

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ) при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии в систему легочной артерии (ЛА), других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения давления в легочной артерии (ДЛА). Прекапиллярная ЛГ – гемодинамический вариант ЛГ при среднем давлении в легочной артерии – ср. ДЛА >20 мм рт. ст., давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) >2 единиц Вуда [3]. ЛАГ классифицируется на идиопатическую, наследственную, вызванную лекарственными средствами и токсинами, ассоциированную с другими заболеваниями (например, врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соедини-

тельной ткани, портальной гипертензией, шистосомозом, инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека), легочную веноокклюзионную болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз, персистирующую ЛАГ новорожденных. Диагноз идиопатической ЛАГ устанавливают при верифицированной ЛАГ после исключения наследственного анамнеза и всех ассоциированных форм патологии [1].

Дефицит железа (ДЖ) часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) независимо от наличия или отсутствия клинически проявленной анемии и оказывает более выраженное негативное влияние на прогноз больных, чем анемия без ДЖ [2, 3]. Наличие ДЖ у пациентов с СН связано с повышенным риском госпитализаций и смерти, со снижением качества жизни и более низкой толерантностью к физической нагрузке [2, 4].

Связь между ДЖ и ЛАГ изучена недостаточно. В качестве основных патологических механизмов ДЖ у таких пациентов рассматривают гипоксию, воспаление, функциональные изменения мышечных клеток ЛА. Воздействие гипоксии может вызвать сужение легочных сосудов, что приводит к повышению систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Кроме того, вызванные гипоксией вазоконстрикция и ЛГ могут быть усилены хелатированием железа у здоровых взрослых [5]. Легочная гипертоническая реакция, вызванная высотной гипоксией, может быть прекращена инфузией железа, уменьшая СДЛА на 6 мм рт. ст. у жителей на уровне моря. У пациентов с хронической горной болезнью, подвергавшихся снижению уровня железа путем веносекции, наоборот, наблюдалось увеличение СДЛА на 25% [6]. Предполагается, что ДЖ по аналогии с гипоксией увеличивает СДЛА, что может частично объяснить патогенез ЛАГ [7]. В исследовании, опубликованном в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, сообщалось о прямой причинно-следственной связи между ними [8]. Авторы показали, что внутриклеточный ДЖ в гладкомышечных клетках легочной артерии (pulmonary arterial smooth muscle cell-PASMCs) приводит к увеличению концентрации эндогенного вазоконстриктора эндотелина-1, который, как известно, повышен у пациентов с ЛАГ [9]. Кроме того, авторы доказали, что нарушение регуляции этого клеточно-автономного пути может быть этиологическим фактором в случае семейной ЛАГ. Действительно, гладкомышечные клетки ЛА у пациентов с мутациями в рецепторе костного морфогенетического белка 2 (наследственная ЛАГ) снижали экспрессию гепсидина и внутриклеточные уровни железа, увеличивали уровни ферропортина и эндотелина-1 [10]. Согласно клиническим данным, ДЖ достаточно широко распространен и коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке как у пациентов с идиопатической, так и с наследственной формами ЛАГ [11]. Следует особо подчеркнуть, что применение антагонистов эндотелиновых рецепторов в составе ЛАГ-специфической терапии также может приводить к анемии.

Клинический случай

Далее мы приводим описание клинического случая пациентки 38 лет, у которой была диагностирована ЛАГ с сопутствующим ДЖ. Избранные результаты лабораторных и инструментальных методов исследования в динамике, выполненные в ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», для удобства восприятия сведены в единую таблицу с указанием референсных значений для каждой из лабораторий (N).

С января 2022 г. без воздействия какого-либо провоцирующего фактора пациентка стала отмечать появление одышки при физической нагрузке с постепенным ее нарастанием, пресинкопальные состояния при ускорении темпа ходьбы.

В марте 2022 г. пациентка обратилась в поликлинику ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова», где было проведено обследование:

- Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) от 03.2022 – 280 м, что соответствует III функциональному классу (ФК).
- Кровь на N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) от 03.2022 – 996 пг/мл.
- Биохимический анализ крови от 03.2022 – ферритин 3 мкг/л, трансферрин – 4,01 г/л.
- Эхокардиография (ЭхоКГ) от 03.2022 – ср. ДЛА 68 мм рт. ст.

Учитывая поливалентную аллергию, в том числе на препараты йода, пациентке была выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких без контрастного усиления. Заключение: патологии со стороны легочной паренхимы не выявлено; КТ-признаки ЛГ.

По результатам обследования был поставлен диагноз: «Легочная гипертония неясного генеза».

В апреле 2022 г. пациентка была госпитализирована в стационар ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова» в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). После стабилизации состояния пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» пациентка была госпитализирована в апреле 2022 г.

Результаты обследований:

Сцинтиграфия легких от 28.04.2022 – сцинтиграфических признаков тромбоэмболии ЛА не выявлено. Глобальная перфузия легочных полей симметричная;

ЭхоКГ от 29.04.2022 – правое предсердие 46×52 мм; правый желудочек: парастернальная позиция 35 мм, 4-камерная 45 мм, передняя стенка 3,7 мм. ЛА – 27 мм. Регургитация на трикуспидальном клапане (ТК) 2-й степени. Дилатация правых камер. Тенденция к парадоксальному движению межжелудочковой перегородки как признак перегрузки правого желудочка; расчетное СДЛА повышено.

С 10.06.2022 по 29.06.2022 пациентка вновь находилась на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Результаты обследования:

- Т6МХ от 16.06.2022 – 360 м, что соответствует II ФК;
- Кровь на NT – proBNP – 660 пг/мл.
- Лабораторные данные: гемоглобин – 94 г/л, сывороточное железо – 7,64 мкмоль/л, ферритин 7,40 нг/мл.
- Чреспищеводное ЭхоКГ от 16.06.2022 – тромбы в ушке левого предсердия не визуализируются. Правые камеры расширены. ЛА 31 мм. Патологических шунтов не выявлено.
- ЭхоКГ от 17.06.2022 – расчетное СДЛА 90 мм рт. ст., недостаточность ТК 2-й степени.
- Спирография от 17.06.2022 – на фоне нормальных значений функции легких проба с бронхолитиком отрицательная.
- Бодиплетизмография от 22.06.2022 – норма.
- Эргоспирометрия от 22.06.2022 – пиковое потребление кислорода – 25% при достигнутом анаэроб-

Таблица. Динамика лабораторных и инструментальных параметров Table. Dynamics of laboratory and instrumental parameters										
Дата/параметры	03.2022	06.2022	12.2022	03.2023	06.2023	09.2023	10.2023	03.2024	07.2024	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$		4,23/4,5 (N=3,9–4,7)	4,59 (N=3,5–5,5)	4,45 (N=3,5–5,5)	4,35 (N=3,83–4,86)	4,69 (N=3,83–4,86)	5,0 (N=3,9–4,7)	4,23 (N=3,5–5,5)	3,92 (N=3,83–4,86)	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$		4,9/5,34 (N=4–9)	4,4 (N=4–10)	5,59 (N=4–10)	4,88 (N=3,89–9,23)	4,99 (N=3,89–9,23)	4,4 (N=4–9)	5,91 (N=4–10)	4,28 (N=3,89–9,23)	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$		455/407 (N=150–400)	296 (N=100–300)	327 (N=100–300)	342 (N=167,6–389,4)	405 (N=167,6–389,4)	360 (N=150–400)	343 (N=100–300)	352 (N=167,6–389,4)	
Гемоглобин, г/л		94/102 (N=120–140)	140 (N=110–160)	133 (N=110–160)	129 (N=121,3–148,7)	140 (N=121,3–148,7)	142 (N=120–140)	128 (N=110–160)	114 (N=121,3–148,7)	
Гематокрит, %		30,5/33,3 (N=36–42)	43 (N=37–54)	41,1 (N=37–54)	40,1 (N=34,79–44,27)	42,5 (N=34,79–44,27)	45,6 (N=36–42)	39 (N=37–54)	35,9 (N=34,79–44,27)	
Ферритин, мкг/л	3 (N=10–120)	7,4 (N=15,0–150,00)			22,3 (N=13–150,0)	21,3 (N=13–150,0)	29 (N=15,0–150,00)		14,5 (N=13–150,0)	
Сывороточное железо, мкмоль/л		7,64 (N=5,83–34,5)								
Трансферрин, г/л	4,01 (N=2,5–3,8)				2,8 (N=2,00–3,60)	3,03 (N=2,00–3,60)			2,89 (N=2,00–3,60)	
NT-проBNP, пг/мл	996 (N=<125)	660	60 (N=0–125)	195 (N=0–300)	145 (N=0–300)		51 (N=<130)	180 (N=0–300)		
ТБМХ, м	280	360	390	410	370	370	380	370		
Давление в ЛА, мм рт. ст.	68	90	71	67	76		93–98	76		
N – референсные значения параметра для лаборатории, выполнявшей исследование (ГБУЗ «СОЖКД им. В.П. Полякова» или ФГБУ «НИИЦ им. В.А. Алмазова»)										

ном пороге, значение которого также ниже нормы. Прирост сердечного выброса преимущественно за счет низкой доставки кислорода легкими из-за паттерна дыхания – частое поверхностное дыхание, дыхательный объем всего 700 мл, частота дыхательных движений 38, что обуславливает неэффективность газообмена, раннее наступление анаэробного порога, высокие вентиляторные эквиваленты. Доставка кислорода на объем выполненной работы снижена.

- Катетеризация правых камер сердца от 20.06.2022 – у пациентки имеется прекапиллярная ЛГ (ср. ДЛА 36 мм рт. ст., ДЗЛА 3 мм рт. ст., ЛСС 7 Ед. Вуда).
- Вазореактивный тест с илопростом отрицательный.

Учитывая наличие анемического синдрома, пациентке были назначены пероральные препараты железа, однако анемия сохранялась. Выполнена фиброгастро-дуоденоскопия: эндоскопические признаки формирующейся кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Эритематозная гастропатия, эритематозная дуоденопатия. Пациентка была проконсультирована гематологом, который для быстрой компенсации железодефицитной анемии рекомендовал терапию препаратами железа внутривенно. Была проведена однократная инфузия препарата карбоксимальтозата железа в дозе 800 мкг. При выписке из стационара уровень гемоглобина пациентки составил 102 г/л.

Пациентка была выписана с диагнозом: Идиопатическая легочная гипертензия, III ФК (ВОЗ). Катетеризация правых отделов сердца от 20.06.2022. НПА, NYHA II ФК. Дислипидемия. Кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический эритематозный гастродуоденит. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени.

На амбулаторном этапе лечения пациентке был рекомендован длительный прием пероральных препаратов железа, назначена комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: силденафил и селексипаг.

После выписки из стационара пациентка динамически наблюдалась в ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова», где проводилось регулярное обследование:

- ЭхоКГ от 09.2022 – СДЛА 71 мм рт. ст.
- Кровь на NT-proBNP от 03.2023 – 195 пг/мл.
- ЭхоКГ от 03.2023 – СДЛА 67 мм рт. ст.

По результатам лабораторных исследований за время диспансерного наблюдения уровень гемоглобина составлял от 129 до 140 г/л, также отмечалось повышение уровня ферритина до 22,3 мкмоль/л.

Клинически пациентка отмечала улучшение самочувствия: уменьшилась одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке. По результатам Т6МХ зафиксировано увеличение пройденного расстояния до 410 м. За время наблюдения не было ни одной госпитализации с декомпенсацией ХСН.

По рекомендации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для оценки эффективности 2-компонентной ЛАГ-специфической терапии пациентка была вновь направлена на госпитализацию, и повторно находилась на стационарном

лечении в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 03.10.2023 по 18.10.2023. Результаты обследования:

- ЭхоКГ – дилатация правых отделов сердца с признаками объемной перегрузки и парадоксальным движением межжелудочковой перегородки. Регургитация на ТК 3-й степени. ЛА расширена. СДЛА 93–98 мм рт. ст.
- Магнитно-резонансная томография сердца – дилатация правых камер сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, недостаточность ТК.
- Кровь на NT-proBNP – 51 пг/мл.
- Катетеризация правых отделов сердца – среднее давление в легочной артерии – 38 мм рт. ст., сердечный индекс 2,9 м/мин/м², легочное сосудистое сопротивление 6,1 Ед. Вуда.
- Т6МХ – 380 м.
- Гемоглобин – 142 г/л.

Пациентке была назначена 3-компонентная ЛАГ-специфическая терапия: силденафил 20 мг 3 раза в день, селексипаг 1600 мкг 2 раза в сутки, амбризентан 10 мг 1 таблетке в сутки.

Диагноз при выписки из стационара: «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия III ФК (ВОЗ). Н ПА, 2 NYHA. Трикуспидальная недостаточность 3-й степени. Недостаточность клапана легочной артерии 2-й степени. Желудочковая экстрасистолия 1-й гр. по RYAN. Катетеризация полостей сердца в условиях ОРИТ от 20.06.2022, 06.10.2023. Дислипидемия. Кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эритематозная гастродуоденопатия. Аппендэктомия от 2013 г. Резекция кисты левого яичника (в 17 лет)».

Находясь под диспансерным наблюдением в ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова», пациентка регулярно проходит протокольные обследования, в том числе и для своевременной диагностики анемии, так как препарат амбризентан может приводить к снижению уровня гемоглобина. Результаты обследования на амбулаторном этапе лечения:

- Т6МХ 03.2024 – 390 м.
- NT-proBNP 03.2024 – 180 пг/мл.
- ЭХОКГ 03.2024 – СДЛА 76 мм рт. ст.
- Уровень гемоглобина 03.2024 – 128 г/л.
- Уровень гемоглобина 07.2024 – 114 г/л.

Согласно рекомендациям, полученным при выписке из ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» еще в июне 2022 г., пациентка должна была длительно принимать один из пероральных препаратов железа. Однако при тщательном опросе установлено, что пациентка принимала данные лекарственные средства эпизодически, меняя при этом действующие вещества (железа сульфат, железа глюконат, железа протеин сукциниллат), и в июле 2024 г. вновь было зафиксировано снижение уровня гемоглобина, при этом пациентка отмечала усиление общей слабости и нарастание одышки. На очередном визите в ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова» была проведена беседа о необходимости постоянного приема препаратов железа. Следующий визит запланирован на ок-

тябрь 2024 г. для оценки состояния в динамике и решения вопроса о целесообразности повторного введения парентеральной формы препарата железа.

Обсуждение

В научной литературе большое внимание уделяется коррекции ДЖ у пациентов с ХСН. По итогам исследования FAIR-HF, повышение уровня железа значительно улучшало качество жизни и толерантность к физической нагрузке, снижало функциональный класс у пациентов с ДЖ и хронической левожелудочковой недостаточностью. При этом эффективность для коррекции ДЖ у стабильных пациентов с ХСН доказал парентеральный препарат железа карбоксимальтозат, что обосновывает его включение в рекомендации по лечению ХСН от 2020 г. [12]. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения ДЖ у стабильных и декомпенсированных больных ХСН, опубликованное в журнале «Кардиология» в 2021 г. [13], гласит, что внутривенное введение железа карбоксимальтозата у пациентов с сочетанием ХСН с ФВ ЛЖ <50% и железодефицита, на фоне декомпенсации ХСН, позволяет предотвращать последующие декомпенсации. В 2024 г. опубликованы результаты исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», посвященного изучению обмена железа и распространенности ДЖ у пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией на основании различных лабораторных критериев [14]. В целом же работ, подтверждающих эффективность применения препаратов железа у пациентов с ДЖ и легочной гипертензией пока не так много.

В описанном нами клиническом случае показан пример успешной коррекции анемии парентеральным препаратом карбоксимальтозат железа у пациентки с ЛАГ. Однако в дальнейшем, на фоне лечения амбризентаном и нерегулярного приема разных форм перорального железа, анемия у пациентки вновь прогрессировала и привела к нарастанию симптоматики ХСН. В повседневной клинической практике необходимо внедрять регулярную диагностику данного состояния для своевремен-

ного выявления ДЖ и оценки показаний к назначению препаратов железа. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, следует проводить коррекцию ДЖ и лечение анемии для профилактики прогрессирования заболевания (УУР В, УДД 2) [15–17]. Даже при отсутствии клинически выраженной анемии следует рассмотреть возможность коррекции ДЖ у пациентов ЛАГ (УУР В, УДД 3) [15] для улучшения симптомов основного заболевания, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни.

Проблемой современной медицины является отсутствие специально спланированных клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность парентеральных и пероральных форм препаратов железа, а также конкретных действующих молекул железа между собой.

Заключение

В представленном нами клиническом случае наглядно продемонстрирована необходимость диагностики и коррекции ДЖ у пациентов с ЛАГ. Скрининг ДЖ следует проводить уже при первом обращении пациента с повышенным давлением в легочной артерии по результатам ЭхоКГ. Если ДЖ доказан лабораторно, всем пациентам рекомендовано назначение препаратов железа для снижения числа госпитализаций с декомпенсацией ХСН, а также повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни. Также необходим регулярный контроль лабораторных показателей у пациентов, состоящих на диспансерном учете с ЛАГ, для своевременного выявления ДЖ. Особое внимание стоит уделить пациентам, принимающим ЛАГ-специфическую терапию препаратами группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, так как побочным эффектом их приема является железодефицитная анемия. Следует особо подчеркнуть, что коррекция анемии и ДЖ не заменяет ЛАГ-специфическую терапию, но является очень важным дополнением к комплексной терапии, позволяющим влиять на прогноз основного заболевания.

Литература / References

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). Февраль 2024;(1):6-85. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gramovich V.V., Danilov N.M. et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). February 2024;(1):6-85. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-6-85 (in Russian).
2. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-82.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
3. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816-29. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs224
4. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268-75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169
5. Willie CK, Patrician A, Hoiland RL. et al. Influence of iron manipulation on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary reactivity during ascent and acclimatization to 5050 m. *J Physiol* 2021;599(5):1685-1708. DOI: 10.1113/JP281114
6. Smith TG, Balanos GM, Croft QP et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol* 2008 Dec 15;586(24):5999-6005. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.160960
7. Cotroneo E, Ashek A, Wang L. et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res* 2015;116:1680-90. 10.1161/CIRCRESAHA.116.305265
8. Lakhali-Littleton S, Crosby A, Frise MC et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:13122-13130. DOI: 10.1073/pnas.1822010116
9. Soon E, Treacy CM, Toshner MR et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011;66:326-332. DOI: 10.1136/thx.2010.147272
10. Lakhali-Littleton S, Crosby A, Frise MC et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:13122-30. DOI: 10.1073/pnas.1822010116
11. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J* 2011 Dec;38(6):1453-60. DOI: 10.1183/09031936.00037711

12. Терещенко С.Н., Галывич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):311-74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. Clinical recommendations 2020. *Russian cardiol. J* 2020;25(11):311-74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 (in Russian).
13. Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2021;61(4):73–8.
Mareev Yu.V., Gilyarevsky S.R., Begrambekova Yu.L. et al. The agreed opinion of experts on the treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with chronic heart failure. *Cardiology* 2021;61(4): 73–8. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1639 (in Russian).
14. Жиленкова Ю.И., Золотова Е.А., Васильева Е.Ю. и др. Исследование обмена железа у пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией *Клини. лаб. диагностика.* 2024;69(6):30-43. DOI: 10.17816/cld629834
Zhilenkova Yu.I., Zolotova E.A., Vasilyeva E.Yu. et al. Study of iron metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Clin. Lab. diagnostics.* 2024;69(6):30-43. DOI: 10.17816/cld629834 (in Russian).
15. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
17. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2021;26(12):46.
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E. et al. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinical recommendations 2020. *Russian cardiol J* 2021;26(12):46. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4683 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Балькина Ксения Васильевна – врач-кардиолог консультативно-реабилитационного отделения ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова», аспирант каф. пропедевтической терапии с курсом кардиологии ИКМ, ГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: kseniabal@list.ru; ORCID: 0009-0000-3615-2143

Павлова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтической терапии с курсом кардиологии ИКМ, ГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: ptvsam63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3301-1577

Поступила в редакцию: 25.09.2024

Поступила после рецензирования: 03.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ksenia Vasilyevna Balkina – Cardiologist, Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Graduate Student, Samara State Medical University. E-mail: kseniabal@list.ru; ORCID: 0009-0000-3615-2143

Tatyana V. Pavlova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: ptvsam63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3301-1577

Received: 25.09.2024

Revised: 03.10.2024

Accepted: 10.10.2024



Клинический случай диагностики легочной гипертензии у пациента с коморбидной патологией

Е.В. Усачева¹✉, Е.В. Надей¹, А.В. Шкиринец^{1,2}, Е.Э. Наконечная², О.В. Замахина¹, Е.А. Темерева¹, И.Ю. Ботвинко³

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

²БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия;

³БУЗ Омской области «Клиническая медико-санитарная часть №7», Омск, Россия

✉ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время наблюдается увеличение частоты коморбидных состояний, которые характеризуются изменением клинической картины течения заболеваний, недостаточной эффективностью лечения, увеличением риска прогрессирования и развития осложнений. В статье представлен клинический случай диагностики легочной гипертензии у пациента с коморбидной патологией. Продемонстрировано выявление системного заболевания соединительной ткани и легочной гипертензии у пациента, уже имеющего патологию сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем и метаболические расстройства, требующие комплексной терапии с обоснованной в данном случае полифармацией и взаимоисключающими требованиями к контролю разных заболеваний. Только совместное обсуждение тактики ведения пациента врачами разных специальностей позволяет выработать оптимальный план лечения, предотвратить неблагоприятные лекарственные взаимодействия, способствуя улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: легочная гипертензия, рассеянный склероз, склеродермия, системные заболевания соединительной ткани, интерферон, коморбидная патология, синдром Рейно, стенокардия Кача.

Для цитирования: Усачева Е.В., Надей Е.В., Шкиринец А.В., Наконечная Е.Э., Замахина О.В., Темерева Е.А., Ботвинко И.Ю. Клинический случай диагностики легочной гипертензии у пациента с коморбидной патологией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 39–45. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00494

A clinical case of diagnosis of pulmonary hypertension in a patient with comorbid pathology

Elena V. Usacheva¹✉, Elena V. Nadey¹, Anastasiya V. Shkirinets^{1,2}, Ekaterina E. Nakonechnaya², Olga V. Zamachina¹, Elena A. Temereva¹, Irina Yu. Botvinko³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Budget-Financed Healthcare Institution of the Omsk Region "Clinical Cardiology Dispensary", Omsk, Russia;

³Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region "Clinical medical and sanitary unit No. 7", Omsk, Russia

✉ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Abstract

Currently, there is an increase in the frequency of comorbid conditions, which are accompanied by a change in the clinical picture of the course of diseases, insufficient effectiveness of standard therapy, and an increased risk of progression and development of complications of existing diseases. The article presents a clinical case of diagnosis of pulmonary hypertension in a patient with comorbid pathology. This case demonstrates the identification of systemic connective tissue disease and pulmonary hypertension in a patient who already has pathology of the cardiovascular, nervous and endocrine systems and metabolic disorders requiring complex therapy with justified polypharmacy in this case and mutually exclusive requirements for the control of various diseases. Only a joint discussion of the tactics of patient management by doctors of different specialties allows therapist to develop an optimal treatment plan, prevent adverse drug interactions, contributing to improving the quality and increasing the life expectancy of patients with comorbid pathology.

Keywords: pulmonary hypertension, multiple sclerosis, scleroderma, systemic connective tissue diseases, interferon, comorbid pathology, Raynaud's syndrome, angina pectoris, pain due to the dilation of the pulmonary artery.

For citation: Usacheva E.V., Nadey E.V., Shkirinets A.V., Nakonechnaya E.E., Zamachina O.V., Temereva E.A., Botvinko I.U. A clinical case of diagnosis of pulmonary hypertension in a patient with comorbid pathology. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 39–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00494

Введение

В течение последних десятилетий наблюдается увеличение выявляемости коморбидных состояний, сопровождаемых изменением клинической картины заболеваний, недостаточной эффективностью лечения, увеличением риска прогрессирования заболеваний и развития осложнений [1]. Наибольшая нагрузка в части

диагностики и наблюдения пациентов с сочетанной патологией ложится на плечи участкового терапевта и врача общей практики (семейного врача), которые должны учитывать мнение узких специалистов и принимать оптимальные решения по ведению больного [2]. Наиболее частое коморбидное состояние – внутри-системная сердечно-сосудистая коморбидность (арте-

риальная гипертензия – АГ – и ишемическая болезнь сердца – ИБС), на втором месте по распространенности – межсистемная коморбидность: сочетание АГ/ИБС с сахарным диабетом 2-го типа. Реже встречается сочетание АГ/ИБС с бронхолегочными заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), сочетание аутоиммунного тиреоидита и бронхиальной астмы [1]. Есть и относительно редкие сочетания, например сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и неврологическая патология [3].

При диагностике и выборе тактики ведения пациента с коморбидной патологией врачу первичного звена необходимо рассмотреть несколько возможных направлений:

- 1) сочетание отдельных заболеваний;
- 2) случаи, когда одно из имеющихся патологических состояний является синдромом в клинической картине второго сочетанного патологического состояния, например АГ у пациента с почечной или эндокринной патологией; легочная гипертензия (ЛГ) у пациента с бронхолегочной патологией или системным заболеванием соединительной ткани;

- 3) лекарственные эффекты при лечении хронической патологии. Например, развитие АГ лекарственного генеза у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с патологией костно-мышечной системы, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты; развитие ЛГ у пациентов с рассеянным склерозом (РС), получающих интерферон бета-1а.

В качестве примера патологического состояния, которое может выступать как в роли самостоятельного заболевания (первичная/идиопатическая ЛГ), так и быть синдромом в клинической картине заболеваний бронхолегочной системы и соединительной ткани, а также быть лекарственно-индуцированным патологическим состоянием, следует рассмотреть ЛГ [5]. ЛГ – патологическое состояние, которое встречается у 1% населения и характеризуется высоким уровнем смертности [3]. В зависимости от происхождения выделяют 5 клинических подгрупп ЛГ: идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ), ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца, ЛГ вследствие хронического заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) и ЛГ с неясными и многофакторными механизмами заболеваний [4]. Наиболее раннее выявление ЛГ и установление ее причины является значимым для улучшения прогноза у данной категории пациентов. Поэтому внедрение доступных на уровне первичного звена здравоохранения диагностических инструментов и критериев ЛГ имеет решающее значение для точного и раннего распознавания этого патологического состояния, направления пациентов к специалистам с целью своевременного начала терапии [6, 7]. В данной статье

представлен клинический случай поздней диагностики ЛГ высокой степени сочетанного генеза у пациентки с коморбидной патологией.

Клинический случай

Пациентка С., 65 лет, в феврале 2024 г. обратилась к пульмонологу с жалобами на одышку, боль за грудиной, слабость, утомляемость и плохую переносимость физических нагрузок. При детализации жалоб установлено, что одышка возникает во время физической нагрузки по интенсивности несколько выше бытового уровня; боль за грудиной давящая, жгучая, приступообразная с плавным нарастанием интенсивности при отсутствии эффекта от нитроглицерина. При приеме нитроглицерина возникает предобморочное состояние, боль и одышка не купируются.

Анамнез заболевания: считает себя больной с ноября 2020 г., когда после перенесенной новой коронавирусной инфекции с тяжелой пневмонией (55% поражения легочной ткани) появилась легкая инспираторная одышка. После выписки из стационара одышка сохранялась, но пациентка к врачам длительное время не обращалась, поскольку толерантность к физическим нагрузкам была удовлетворительной.

В апреле 2023 г. в связи с усилением одышки пациентка обратилась к участковому терапевту. Было рекомендовано лабораторно-инструментальное обследование для установления причины одышки. Выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, где обнаружены КТ-признаки микронодулярных очагов обоих легких, признаки ЛГ (расширение ствола легочной артерии до 36 мм). По результатам лабораторного обследования выявлена анемия (гемоглобин 75 г/л). 29.05.2023 пациентка консультирована гематологом, выставлен диагноз «В12-дефицитная анемия тяжелой степени». Проведено лечение цианокобаломином парентерально с положительным эффектом. Однако одышка сохранялась, в связи с чем пациентку осмотрел кардиолог. По результатам осмотра установлен диагноз «Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная. АГ II стадии, риск 3 (высокий)», назначена гипотензивная терапия сартанами. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий было выявлено атеросклеротическое поражение со стенозом сонных артерий 35–55% с обеих сторон, назначены статины.

Поскольку, несмотря на лечение, одышка сохранялась, в сентябре 2023 г. пациентка обратилась к пульмонологу, предоставив КТ органов грудной клетки от 06.04.2023. Пульмонолог выставил диагноз «Очаговые образования S9 правого легкого», дал рекомендации по динамическому наблюдению за размером очагов. С учетом низкой приверженности рекомендациям врача с сентября 2023 г. до января 2024 г. пациентка за медицинской помощью не обращалась.

Во второй половине января 2024 г. пациентка стала отмечать появление за грудиной болей в ответ на привычную физическую нагрузку, появился страх выхо-

дять из дома. 29.01.2024 приступ за грудиных болей развился на улице во время умеренной физической нагрузки, сопровождался головокружением, чувством страха, в связи с чем по неотложной помощи пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение.

По результатам обследования в стационаре: гемоглобин 164 г/л; общий белок 60 г/л, мочевиная кислота 902 ммоль/л, мочевиная 10,5 ммоль/л, железо 8,36 ммоль/л, креатинин 144–124 мкмоль/л, СКФ по формуле СКД-ЕРІ 39 мл/мин/1,73м²; тиреотропный гормон 4,4 мЕД/л, Д-димер 1816 нг/мл 1347 нг/мл (от 30.01.2024). Проведена коронарография, по результатам которой патологии коронарных артерий не выявлено. По данным эхокардиографии (29.01.2024) выявлены диффузные склерогенные изменения сердца с дилатацией полости левого предсердия и правых отделов сердца, концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с нарушением его диастолической функции, признаки аортального порока сердца – умеренная недостаточность аортального клапана, признаки ЛГ (70 мм рт. ст.). Проведена повторно КТ органов грудной клетки (29.01.2024), выявлены КТ-признаки одиночного очагового образования в правом легком (S9), признаки хронического бронхита, внутригрудной лимфаденопатии, атеросклеротических изменений грудной аорты и ЛГ (ствол легочной артерии расширен до 39 мм). Пациентка выписана из стационара 07.02.2024 с диагнозом «Атеросклеротическая болезнь сердца. Недостаточность аортального клапана. Гипертоническая болезнь III стадии, риск очень высокий. Гипертрофия ЛЖ, экссудативно-адгезивный перикардит. Вторичная ЛГ. Диастолическая дисфункция ЛЖ. ХСН стадия IIa с сохранной ФВ, ФК III. Атеросклероз БЦА 35–55%. Рассеянный склероз, ремитирующее течение, длительная ремиссия». Рекомендовано наблюдение терапевта, невролога, консультации пульмонолога, онколога, гематолога, прием спиронолактона, дапаглифлозина, аторвастатина, ивабрадина, ацетилсалициловой кислоты, периндоприла. Согласно рекомендациям выписного эпикриза, в связи с наличием очагового образования в правом легком (S9) и сохраняющейся одышкой на фоне назначенного лечения участковый терапевт направил пациентку к пульмонологу.

Анамнез жизни: туберкулез, гепатит В и С, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Вредных привычек нет. Пенсионер, профессиональный анамнез отягощен – работа в течение 20 лет в химической лаборатории. Инвалид 2-й группы по РС с 2019 г. Аллергологический анамнез отягощен – крапивница на никотиновую кислоту, пирарцетам. Не переносит нитроглицерин (гипотензия), гепарин. Наследственный анамнез отягощен по ССЗ – у мамы инфаркт в 51 год, ТЭЛА, у папы ОНМК, у братьев и сестер ССЗ. Сопутствующая патология: АГ, РС, АИТ. Гинекологически здорова. По поводу РС получает на регулярной основе 1 раз в 2 недели в течение более чем 10 лет пэгинтерферон бета-1а. В 2018 г. выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий с гемодинами-

Рис. 1. Синдром Рейно (1 – холод, 2 – тепло).
Fig. 1. Raynaud's syndrome (1 – cold, 2 – heat).

1



2



чески незначимым стенозом сонных артерий. Бытовые условия удовлетворительные.

Объективный осмотр (по заключению пульмонолога в феврале 2024 г.): состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, телосложение правильное, нормостеник. Рост 165 см, вес 70 кг. Кожные покровы бледно-розовые, влажность умеренная, высыпаний нет, тургор сохранен. Отеков нет. Слизистые оболочки розовые, влажные, высыпаний нет. Видимого увеличения периферических лимфоузлов нет, пальпаторно лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не изменена. Молочные железы не изменены. Температура тела в норме. Суставы не деформированы, кожа над ними не изменена, подвижность сохранена. Позвоночник с сохраненными изгибами, подвижность во всех отделах сохранена, при пальпации безболезненный. Кончики пальцев обеих рук синюшные, меняют цвет на бледный при надавливании и в тепле, при контакте с холодом снова становятся синюшными (рис. 1). Грудная клетка правильной формы, симметричная, обе по-

ловины одинаково участвуют в акте дыхания. Пальпаторно грудная клетка безболезненная, эластичная. Перкуторно звук легочный, одинаковый на симметричных участках. Аускультативно дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. ЧДД 22 в минуту. Сатурация 93%. Прекардиальная область визуально не изменена. Пальпаторно патологические пульсации не выявлены, дрожание отсутствует. Аускультативно тоны сердца приглушены, акцент и расщепление 2-го тона на легочной артерии, тоны ритмичные, шумов не выслушивается. ЧСС 102 в минуту. Пульс ритмичный, одинаковый, равномерный, умеренного наполнения и напряжения, 102 в минуту, сосудистая стенка гладкая, эластичная. АД 134/80 мм рт. ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей отсутствует. Язык розовый, влажный, налета нет. Живот не увеличен. Передняя брюшная стенка мягкая, безболезненная. Нижний край печени не выходит за край реберной дуги, безболезненный, эластичный. Селезенка, поджелудочная железа, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Диагноз пульмонолога:

ЛГ, требующая уточнения по генезу и степени выраженности, вероятно, сочетанного генеза. Дыхательная недостаточность перфузионного генеза 1-й степени, требующая уточнения степени тяжести по газам крови.

Кардиалгии неуточненного генеза (микроваскулярная стенокардия? стенокардия Кача? коронарная недостаточность на фоне механического сдавления коронарной артерии стволом легочной артерии?).

Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность I стадии по Василенко–Стражеско, II ФК, ДДЛЖ 1-го типа с ФВ 55%.

Очаговое образование S9 правого легкого стабильное (Volume Doubling Time: 585 day(s): 9 мм 29.01.20204, 8 мм от 06.04.2023), с низким риском – Brock Model Probability: 4.7%.

Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, компенсированный 100 мкг эутирокса.

Гиперурикемия неуточненная.

Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, ремиссия; вестибулоатактический синдром, парализ нижний спастический умеренный.

Склерогенные изменения клапанного аппарата сердца, требующие уточнения их степени выраженности.

Стадия АГ требует уточнения (гипертрофия ЛЖ), риск 4.

С целью верификации диагноза рекомендовано:

1) повторно эхокардиография, в том числе с определением параметров, отражающих гемодинамику правых отделов сердца и позволяющих оценить тип ЛГ (прекапиллярная/посткапиллярная);

2) КТ органов грудной клетки с контрастированием сосудов малого круга кровообращения для исключения

посттромбоэмболического генеза ЛГ (с контролем уровня креатинина крови);

3) дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей выявлены признаки клапанной венозной недостаточности в малоберцовых венах левой голени, в притоке правой большой подкожной вены на голени, рекомендована консультация сердечно-сосудистого хирурга. По результатам КТ-ангиографии легочных сосудов, проведенной в апреле 2024 г., КТ-признаков тромбоза ветвей легочной артерии не выявлено, выявлены косвенные признаки ЛГ (легочный ствол 38 мм, диаметр аорты 34 мм), признаки единичных очагов локального фиброза легких с обеих сторон, по сравнению с КТ от 06.04.2023 – без динамики.

По результатам эхокардиографии (март 2024 г.) обнаружены признаки высокой ЛГ (градиент давления в ЛА по потоку трикуспидальной регургитации 78 мм рт. ст. при относительно сохранных левых отделах сердца). При расчете показателей давления заклинивания легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления установлен прекапиллярный генез ЛГ, что в совокупности с наличием признаков синдрома Рейно позволило заподозрить системное заболевание соединительной ткани. Пациентка направлена на исследование уровня «IgG антинуклеарный фактор на HEp-2 клетках» (АНФ) в крови с последующей консультацией ревматолога. По итогам анализа крови на АНФ установлен повышенный титр – 1:5120 (при норме до 1:160), и по результатам обследования ревматолога был установлен диагноз «Системная склеродермия (СС), лимитированная форма, хроническое течение с поражением кожи (плотный отек кожи пальцев кистей, ограничение аппертуры рта), сосудов (телеангиоэктазии, синдром Рейно), легочная АГ высокой степени, иммунологические нарушения (позитивность по АНФ – 1:5120 с типом свечения АС21 и АС 3, антитела к центромере, антинуклеарные антитела)». Ревматолог назначил комплексное лечение, эффективность и безопасность которого планируется оценить в динамике.

С учетом того, что пациентка С. в течение многих лет наблюдалась у невролога с диагнозом РС и длительно получала препараты интерферона, ее направили к неврологу с целью коррекции лечения с отменой интерферона, терапия скорректирована. Пациентка продолжает наблюдение и лечение, эффективность которого планируется оценить через 3 месяца. В данном клиническом случае интерес представляет обоснованная полипрагмазия (полифармация) при медикаментозной терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой патологии, РС, СС, ЛГ), которая в данном случае сопровождалась развитием нежелательных явлений.

Обсуждение

В данном клиническом случае от момента выявления первых признаков ЛГ до установления диагноза прошло около 12 месяцев. В качестве причин поздней диаг-

ностики следует отметить как отсутствие внимания врачей к этой проблеме, так и отношение самой пациентки к выполнению рекомендованного дообследования, в силу непонимания значимости проблемы. В данном клиническом случае в связи с наличием РС для пациентки были характерны быстрое физическое утомление и эмоциональное истощение, каждое посещение амбулатории ей давалось с трудом. В ряде ситуаций приходилось неоднократно убеждать пациентку в необходимости дообследования, мы привлекали родственников для ее сопровождения, поясняя срочность и необходимость диагностических мероприятий.

Рассуждая о происхождении ЛГ в данном клиническом случае, можно говорить о нескольких возможных причинах ее развития:

- 1) системное заболевание соединительной ткани (СС);
- 2) отягощенный профессиональный анамнез;
- 3) лекарственно-индуцированная легочная гипертензия (ЛИЛГ).

Известно, что системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) могут быть связаны с различными формами ЛГ, включая легочную АГ, легочную веноокклюзионную болезнь, легочную венозную гипертензию; ЛГ, связанную с интерстициальным заболеванием легких; ХТЭЛГ и иногда сочетание нескольких вариантов [8]. Из всех СЗСТ наиболее распространена ЛГ у пациентов с СС, далее идут пациенты с системной красной волчанкой, смешанными заболеваниями соединительной ткани, реже ЛГ встречается при синдроме Шегрена, ревматоидном артрите и дерматомиозите [9, 10].

СС составляет 75% случаев ЛГ, связанной с СЗСТ. Прогноз ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, хуже, чем при других формах ЛГ. Хотя, как и при ИЛАГ, механизм ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, связан с увеличением количества вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, и снижением выработки вазодилататоров, таких как простагландин и оксид азота. Воспалительные и аутоиммунные механизмы также играют роль в развитии и прогрессировании ЛГ. Чаще всего в формировании ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, имеется несколько патофизиологических механизмов, а понимание того, какой механизм является доминирующим, очень важно при определении тактики ведения пациента [20].

ЛГ обычно становится более поздним проявлением СС и чаще всего возникает через 10–15 лет после постановки диагноза [11]. У пациентов с системной склеродермией ЛГ имеет сложный сочетанный генез и на практике определить вклад каждого фактора в ее развитие не представляется возможным. В частности, ЛГ, развивающаяся при СС, возникает за счет ремоделирования легочных сосудов, которое определяет формирование прекапиллярного ее компонента. В ряде случаев у пациентов с СС развивается диффузный интерстициальный пневмофиброз, который при выраженной его степени приводит к развитию или усугубляет уже имеющуюся прекапиллярную ЛГ. У пациентов с СС имеется более высокий риск легочной тромбоэмболии, что может привести к развитию хронической тромбоэмболической ЛГ, кото-

рая также является прекапиллярной. Фиброз миокарда и склерогенные изменения клапанного аппарата левых отделов сердца, характерные для пациентов с СС, предрасполагают к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, что формирует посткапиллярный компонент в происхождении ЛГ [12]. Именно сочетанный генез ЛГ при СС определяет низкую эффективность медикаментозной терапии и плохой прогноз.

У нашей пациентки имеется отягощенный профессиональный анамнез – работа в течение 20 лет в химической лаборатории. К сожалению, она не может предоставить санитарно-гигиеническую характеристику своего рабочего места, поэтому можно судить о ее работе лишь опираясь на данные литературы. К группе опасных веществ, с которыми контактирует работник химической лаборатории, можно отнести свинец, окись углерода, сероводород, бензол, трихлорэтилен. Особое внимание стоит обратить на трихлорэтилен: этот органический растворитель тесно связан с развитием ЛГ, ХТЭЛГ и легочной веноокклюзионной болезни (ЛВОб) – редкой, но тяжелой формы ЛГ, характеризующейся прогрессирующей обструкцией легочных вен и артерий, связанной с пролиферацией легочных капилляров. По сравнению с ЛАГ клиническое течение ЛВОб обычно более агрессивное и характеризуется слабым ответом на ЛАГ-специфическую терапию [15].

ЛИЛГ патофизиологически является артериальной, поэтому очень схожа с ИЛАГ. К наиболее известным причинам ЛИЛГ может привести использование таких препаратов и веществ, как аминорекс, бенфлюорекс, метамфетамины. Эти препараты являются факторами риска ЛГ и поэтому были сняты с производства. Интерферон-β (ИФН), используемый в лечении РС, считается препаратом с возможным риском индукции ЛИЛГ [16]. РС – воспалительное заболевание центральной нервной системы, которое приводит к прогрессирующей нейродегенерации у большинства больных и становится частой причиной утраты трудоспособности у молодых лиц [3]. Заболевание в 2 раза чаще развивается у женщин, чем у мужчин, а первые признаки болезни проявляются в возрасте от 20 до 40 лет. Симптомы РС усиливаются с течением времени, при этом методов лечения, позволяющих достичь полного выздоровления, нет, но для поддержания ремиссии пациентам на длительное время назначают препараты, изменяющие течение РС, такие как ИФН. Хотя преимущества терапии ИФН доказаны, данные препараты имеют несколько побочных эффектов: чаще это гриппоподобное состояние, реже – нейropsychические эффекты (депрессия) и миелосупрессия (панцитопения). ЛГ – редкий, но серьезный побочный эффект терапии ИФН. По мере расширения показаний к применению ИФН, включающих хронический гепатит и РС, увеличилась частота зарегистрированных случаев ЛГ [17, 18]. Таким образом, консенсусная группа экспертов классифицировала интерфероны α и β как лекарственные препараты, которые являются возможным фактором развития ЛГ [19].

В данном случае у пациентки С. диагностирована прекапиллярная ЛГ, и диагностический поиск при наличии отягощенного наследственного анамнеза по ТЭЛА, перенесенного тяжелого COVID-19 и патологии вен нижних конечностей был начат с исключения ХТЭЛГ. В то же время были получены лабораторные данные, подтверждающие наличие системной склеродермии. Таким образом, анализируя анамнез пациентки С., можно обозначить несколько причин для развития у нее ЛГ: основным патологическим процессом, приведшим к развитию ЛГ, была признана системная склеродермия, в то же время нельзя отрицать влияние производственных факторов химической лаборатории и индуцированную ИФН ЛГ. Следует отметить, что наличие недостаточности аортального клапана не исключает и посткапиллярный компонент в генезе ЛГ, однако с учетом сохранной систолической функции миокарда ЛЖ данный компонент выражен минимально и не определяет течение и прогноз ЛГ при условии стабильности порока.

Заключение

Данный клинический случай показывает значимость расспроса пациента, в том числе сбора анамнеза, для выявления всех возможных триггеров с оценкой вклада каждого из них в формирование ЛГ. Детальный расспрос и тщательное физикальное исследование также позволяют сформировать оптимальный план лабора-

торно-инструментальной диагностики. В данном случае имелось коморбидное состояние с одновременным наличием у пациентки С. нескольких заболеваний и метаболических расстройств, требующих комплексной терапии с обоснованной в данном случае полифармацией и взаимоисключающими требованиями к контролю разных заболеваний. В таких сложных клинических ситуациях только совместное обсуждение тактики ведения пациента врачами разных специальностей (в данном случае неврологом, пульмонологом, ревматологом, кардиологом, клиническим фармакологом) позволяет лечащему врачу выработать оптимальный план лечения, предотвратить неблагоприятные лекарственные взаимодействия, способствуя улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов с коморбидной патологией.

Пациентка продолжает наблюдаться, и мы планируем в следующей публикации обсудить эффективность и безопасность скорректированной медикаментозной терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой патологии, РС, СС, ЛГ), а также динамику клинических проявлений имеющихся заболеваний.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Спонсор отсутствует.

Sponsorship information. There is no sponsor.

Литература / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3696. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. Comorbidity of patients with chronic non-communicable diseases in the practice of a general practitioner. *The Eurasian leadership. Cardiovascular therapy and prevention*. 2024;23(3):3696 (in Russian).
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5-56 (in Russian).
3. Трактирская О.А., Попова Е.В., Лащ Н.Ю. и др. Коморбидная патология сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10, вып. 2):72-80. Traktirskaya O.A., Popova E.V., Lasch N.Yu. et al. Comorbid pathology of the cardiovascular system in young patients with a remitting course of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(10, issue 2):72-80 (in Russian).
4. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; MultipleMS Consortium. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature* 2023;619(7969):323-31.
5. Haque A, Kiely DG, Kovacs G et al. Condliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2021;30(161):210053.
6. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)* 2018 Sep;56(9):801-9.
7. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1978-1988.
8. Anand S, Sadek A, Vaidya A, Oliveros E. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Hypertension: A Comprehensive Approach for Primary Care Physicians. *J Clin Med* 2023;12(23):7309.
9. Khangoora V, Bernstein EJ, King CS, Shlobin OA. Connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A comprehensive review. *Pulm Circ*. 2023;13(4):e12276.
10. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):69-77. Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(1):69-77 (in Russian).
11. Khangoora V, Bernstein EJ, King CS, Shlobin OA. Connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A comprehensive review. *Pulm Circ* 2023;13(4):e12276.
12. Bahi M, Li C, Wang G, Korman BD. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: From Bedside to Bench and Back Again. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4728.
13. Tuhy T, Hassoun PM. Clinical features of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1264906.
14. Charkiewicz AE, Backstrand JR. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4385.
15. Цепкова Г., Власенко А.Хронические профессиональные заболевания, обусловленные воздействием наиболее распространенных органических растворителей. *Врач*. 2018;29(7):19-26. Tsepkova G, Vlasenko A. Chronic occupational diseases caused by exposure to the most common organic solvents. *Doctor*. 2018;29(7):19-26.
16. Caliez J, Riou M, Manaud G et al. Trichloroethylene increases pulmonary endothelial permeability: implication for pulmonary veno-occlusive disease. *Pulm Circ* 2020;10(4):2045894020907884.
17. Voudris V. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;28:273-275.

18. Fok A, Williams T, McLean CA. et al. Interferon beta-1a long-term therapy related to pulmonary arterial hypertension in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Epub* 2016;22(11):1495-8.
19. Papani R, Duarte AG, Lin YL, Kuo YF, Sharma G. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med* 2017 Jan 17;12:1.
20. Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol* 2023 Oct;42(10):2601-2610. DOI: 10.1007/s10067-022-06446-y. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36396789.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Надей Елена Витальевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: nadeyelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0440-7118

Шкиринец (Нелидова) Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: avnelidova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0149-6119

Наконечная Екатерина Эдуардовна – врач-ревматолог, зав. ревматологическим отделением, БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер». E-mail: eka_giz@mail.ru

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

Темерева Елена Александровна – врач-ординатор по специальности «терапия» каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lenatemereva@mail.ru.

Ботвинко Ирина Юрьевна – врач функциональной диагностики, БУЗОО «КМСЧ №7». E-mail: irinabotvinko@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.09.2024

Поступила после рецензирования: 01.10.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Elena V. Nadey – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: nadeyelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0440-7118

Anastasiya V. Shkirinets (Nelidova) – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: avnelidova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0149-6119

Ekaterina E. Nakonechnaya – Rheumatologist, Head of the rheumatology department, Clinical Cardiological Dispensary. E-mail: eka_giz@mail.ru

Olga V. Zamachina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324

Elena A. Temereva – Medical Resident, Omsk State Medical University. E-mail: lenatemereva@mail.ru

Irina Yu. Botvinko – Functional diagnostics doctor, Clinical Medical and Sanitary Unit No. 7. E-mail: irinabotvinko@mail.ru

Received: 23.09.2024

Revised: 01.10.2024

Accepted: 03.10.2024



Оригинальная статья

Мониторинг риска развития туберкулеза легких у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией

А.А. Шапран^{1,2}, А.В. Мордык^{1,3}, Н.В. Багишева¹, М.В. Моисеева¹, Л.Э. Щербакова¹,
Д.И. Мордык⁴, Т.А. Колпакова⁵

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

² БУЗОО «Омская центральная районная больница», Омск, Россия;

³ ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Омск, Россия;

⁴ ФКУ ГБ МСЭ по Омской области Бюро №17, Омск, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

✉ pp100@mail.ru

Аннотация

Профилактика хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний является основой современного здравоохранения. Опасность для здоровья населения среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) представляют в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, будучи ведущей причиной смертности у лиц молодого и среднего возраста; среди инфекционных заболеваний в той же возрастной категории – туберкулез (ТБ) легких. При этом качество и доступность медицинской помощи у жителей сельской местности ниже, чем в городах. Определение факторов риска развития туберкулеза у лиц с сердечно-сосудистой патологией необходимо для снижения заболеваемости, инвалидности и смертности от всех причин.

Цель – мониторинг риска развития ТБ легких у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. В простое ретроспективное исследование включены 268 пациентов с впервые выявленным ТБ легких на базе БУЗОО «Омская центральная районная больница» за 2018–2022 гг. Для анализа взяты 54 случая с впервые выявленным ТБ и коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы. Медиана возраста (Ме 25;75) 47 (38,5; 59,5) лет. Для расчета использованы методы отношения шансов (ОШ) и факторного анализа.

Результаты. При наличии артериальной гипертензии (АГ) ОШ развития ТБ=1,1172 (ДИ 0,5031–1,9955; $p<0,001$). Шансы, что пациент с АГ заболит туберкулезом легких, в 1,12 раза выше, чем при отсутствии данной патологии. При наличии ишемической болезни сердца (ИБС) ОШ=2,9127 (ДИ 1,0493–8,0848; $p<0,001$). У пациента с ИБС вероятность присоединения ТБ легких возрастает в 3 раза, чем при отсутствии таковой. По результатам факторного анализа, среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией в группу риска развития ТБ входят лица, употреблявшие или употребляющие психоактивные вещества, пребывавшие ранее в ИТУ. При этом контакт у этой категории больных не установлен и выявление ТБ происходило, когда они обращались за медицинской помощью по причинам, не связанным с респираторной патологией.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез легких, сердечно-сосудистая патология, риски развития, факторы риска, жители села.

Для цитирования: Шапран А.А., Мордык А.В., Багишева Н.В., Моисеева М.В., Щербакова Л.Э., Мордык Д.И., Колпакова Т.А. Мониторинг риска развития туберкулеза легких у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 46–51. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00495

Original article

Monitoring the risk of developing pulmonary tuberculosis in patients with comorbid cardiovascular pathology

А.А. Шапран^{1,2}, А.В. Мордык^{1,3}, Н.В. Багишева¹, М.В. Моисеева¹, Л.Э. Щербакова¹,
Д.И. Мордык⁴, Т.А. Колпакова⁵

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Omsk Central District Hospital, Omsk, Russia;

³ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Bureau of Medical and Social Expertise No 17, Omsk, Russia;

⁵ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

✉ pp100@mail.ru

Abstract

Prevention of both chronic non-communicable and infectious diseases is the basis of modern healthcare. The danger to public health among chronic non-communicable diseases (NCDs) is, first of all, cardiovascular diseases (CVD), occupying a leading place among the causes of death in young and middle-aged people. Among infectious diseases in the same age category is pulmonary tuberculosis (TB). At the same time, the quality and availability of medical care for rural residents are in a worse position compared to urban residents. Determination of risk factors for tuberculosis in people with cardiovascular pathology is necessary to reduce morbidity, disability and mortality from all causes.

The aim of this study was to monitor the risk of pulmonary tuberculosis in patients with comorbid cardiovascular pathology.

Materials and methods. A simple retrospective study included 268 patients with newly diagnosed pulmonary TB at the Omsk Central District Hospital in 2018–2022. 54 cases with newly diagnosed TB and comorbid cardiovascular pathology were included in the analysis. The median age (Me 25; 75) was 47 (38.5; 59.5) years. The odds ratio and factor analysis methods were used for the calculation.

Research results. In the presence of arterial hypertension, the odds ratio OR for developing TB=1.1172 (CI 0.5031–1.9955; $p < 0.001$). The chances that a patient with arterial hypertension will develop pulmonary tuberculosis are 1.12 times higher than in the absence of this pathology. In the presence of coronary heart disease, the odds ratio OR=2.9127 (CI 1.0493–8.0848; $p < 0.001$). In a patient with ischemic heart disease, the probability of developing pulmonary tuberculosis increases 3 times than in the absence of it. According to the results of factor analysis, among patients with cardiovascular pathology, the risk group for developing TB includes individuals who have used psychoactive substances in the past or present, who were previously admitted to the penal colony. At the same time, contact was not established in this category of patients and TB was detected when they sought medical care for reasons not related to respiratory pathology.

Keywords: for the first time identified pulmonary tuberculosis, cardiovascular pathology, development risks, risk factors, village residents.

For citation: Shapran A.A., Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Shcherbakova L.E., Mordyk D.I., Kolpakova T.A. Monitoring the risk of pulmonary tuberculosis in patients with comorbid cardiovascular pathology. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 46–51 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00495

Введение

Одним из основных направлений современного здравоохранения является профилактика как хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), так и инфекционных. В мире от ХНИЗ ежегодно умирает 41 млн человек, что составляет 71% всех случаев смерти, по данным ВОЗ. Данные Роспотребнадзора указывают на то, что около половины (44,5%) населения РФ имеют выраженное неблагоприятное влияние образа жизни (табакокурение, употребление алкоголя, несбалансированное питание). Большая часть рекомендованных ВОЗ вмешательств для снижения заболеваемости и смертности – меры, направленные на интеграцию здорового образа жизни (ЗОЖ): ограничение потребления табака, алкоголя, стимулирование рационального полноценного питания, способствующего поддержанию нормальной массы тела, повышение физической активности, лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эксперты ВОЗ в 2021 г. рассчитали, что инвестиции в комплекс мер по улучшению образа жизни позволили бы к 2030 г. сохранить в мире 7 млн жизней. В связи с тенденцией к снижению доли в России граждан, ведущих здоровый образ жизни (с 12,0% в 2019 г. до 7,2% в 2022 г.), актуальны инвестиции в различные аспекты ЗОЖ [1].

Опасность для здоровья населения Омска и Омской области, как и во многих других субъектах РФ, представляют ХНИЗ, в первую очередь ССЗ, которые ухудшают качество и продолжительность жизни жителей регионов, занимая среди лиц молодого и среднего возраста ведущее место среди причин смерти в списке ХНИЗ. Осознание этой угрозы повышает приоритетность программ по профилактике и контролю за распространением ХНИЗ, реализуемых в процессе всеобщей диспансеризации взрослого населения. Среди инфекционных заболеваний в той же возрастной категории – туберкулез легких (ТБЛ) [2–5]. Качество и доступность медицинской помощи для жителей сельской местности ниже, чем для городских. Мониторинг риска развития туберкулеза (ТБ) у сельских пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и представление портрета типичного пациента с ТБ и коморбидными ССЗ необходимо для снижения заболеваемости, инвалидности и смертности [6, 7].

Цель: мониторинг риска развития ТБЛ у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. В простое ретроспективное исследование на базе БУЗОО «Омская центральная районная больница» за 2018–2022 гг. включены 268 пациентов, перенесшие впервые выявленный ТБЛ. Медиана возраста (Me 25;75) 47 (38,5; 59,5) лет. Из них 99 пациентов имели коморбидную соматическую патологию, 169 соматической патологии не имели. В 54 случаях впервые выявленный ТБ сочетался с заболеваниями ССЗ. В качестве инструмента для определения риска развития туберкулеза использовано ОШ, которое говорит об отношении шансов события, происходящего в одной группе, к шансам события, происходящего в другой группе. Рассчитывается как: $OШ = (A * D) / (B * C)$, где, А, В – положительные тестовые значения С, D – отрицательные тестовые значения.

Метод факторного анализа использовали для выявления факторов риска и оценки степени влияния каждого, где в качестве фактора рассматривалось любое воздействие, влияющее на результат. Для определения числа факторов использовался метод Гутмана с эффектом «каменистой осыпи». Выделены социально-де-

Таблица 1. Количество случаев АГ и ИБС у жителей Омского района

Table 1. The number of cases of hypertension and coronary heart disease in residents of the Omsk region

Год	АГ (I10–I13) (абс. число)	ИБС (I20–I25) (абс. число)
2018	11397	2953
2019	12145	2787
2020	8732	2181
2021	9573	1921
2022	9339	1851
Всего	51186	11693

Таблица 2. Количество случаев АГ и ИБС у больных ТБ в Омском районе

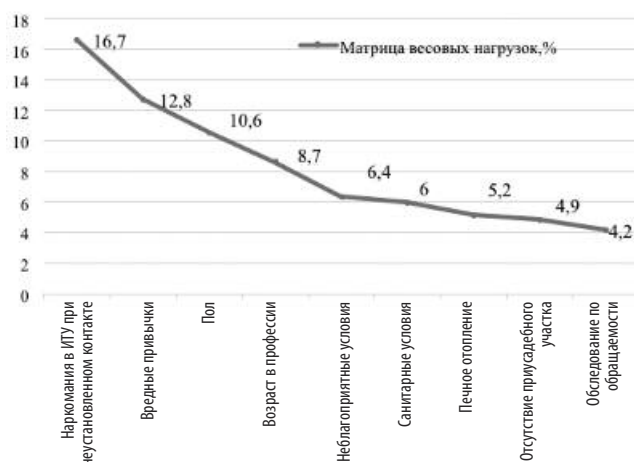
Table 2. The number of cases of hypertension and coronary heart disease in TB patients in the Omsk region

Год	АГ абс. число	ИБС абс. число
2018	11	7
2019	4	5
2020	12	3
2021	7	2
2022	3	0
Всего	37	17

Таблица 3. Матрица факторных нагрузок социально-демографических и медицинских параметров, значимых для формирования туберкулеза у пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией
Table 3. Matrix of factor loads of socio-demographic and medical parameters significant for the formation of tuberculosis in patients with chronic cardiovascular pathology

№	Параметр	Фактор								
		Наркомания в ИТУ при установленном контакте	Вредные привычки	Пол	Возраст в профессии	Неблагоприятные условия	Санитарные условия	Печное отопление	Отсутствие приусадебного участка	Обследование по обращаемости
1	Пол	0,010	-0,364	0,720	-0,270	0,138	0,274	0,057	-0,101	0,255
2	Возраст	-0,315	0,379	0,004	0,792	0,011	0,187	-0,088	-0,150	0,295
3	Неблагоприятные условия проживания	0,064	-0,365	-0,223	0,397	-0,711	0,256	-0,002	-0,038	-0,414
4	Печное отопление	0,183	-0,125	0,282	0,067	0,006	-0,110	0,765	-0,152	0,076
5	Неудовлетворительные санитарные условия	0,130	0,087	0,097	-0,012	0,056	-0,767	0,011	0,072	-0,080
6	Отсутствие приусадебного участка	-0,218	0,041	-0,100	0,152	-0,032	0,053	-0,057	-0,834	0,078
7	Отсутствие хозяйства	-0,158	0,171	0,148	-0,097	-0,828	0,009	-0,150	0,064	0,105
8	Низкий социальный статус (уровень дохода)	0,358	0,018	-0,151	0,124	-0,727	-0,082	0,085	-0,234	0,140
9	Образование среднее неполное	0,116	-0,126	0,204	0,545	0,443	-0,383	0,007	-0,121	-0,062
10	Профессия	0,034	0,034	0,011	0,907	-0,096	0,032	-0,003	-0,004	0,029
11	Наличие работы	-0,432	0,079	0,594	0,064	-0,003	-0,212	0,071	0,151	-0,006
12	Пенсионер	-0,049	0,253	-0,041	-0,149	-0,010	0,371	-0,440	-0,431	0,081
13	Инвалид	0,491	-0,606	-0,098	-0,024	-0,083	0,198	0,081	0,247	0,330
14	Вредные привычки	-0,233	-0,797	0,006	-0,029	0,106	-0,092	0,107	-0,027	0,095
15	Курение	0,098	-0,903	0,104	-0,053	0,084	0,046	-0,090	0,018	0,023
16	Алкоголь	-0,173	-0,772	-0,509	0,142	-0,047	-0,038	0,142	0,264	0,087
17	Наркомания	0,765	0,046	-0,189	-0,068	0,041	0,062	0,305	0,141	-0,123
18	ИТУ	0,875	0,051	-0,051	0,044	0,029	-0,094	0,119	0,069	-0,188
19	Обращение по другому поводу (др. заболевания)	-0,098	0,304	0,298	0,177	0,169	0,422	-0,187	0,339	-0,033
20	Обследование по обращаемости (жалобы по ДС или пневмония)	-0,229	-0,197	-0,184	0,111	-0,204	0,068	0,045	-0,083	0,776
21	Контакт бытовой	-0,446	-0,254	0,254	0,127	0,362	0,147	-0,199	0,443	0,291
22	Контакт профессиональный	-0,239	-0,080	0,111	0,776	-0,002	0,005	0,042	0,173	-0,205
23	Контакт в ИТУ	0,154	0,161	-0,275	-0,181	0,121	0,165	0,691	0,281	-0,017
24	Контакт не установлен	0,672	-0,056	-0,203	0,065	-0,172	-0,428	-0,162	0,036	0,106
Собственные значения факторов		3,040	2,822	2,212	2,046	1,982	1,594	1,563	1,624	1,301
Доля общей дисперсии,%		16,7	12,8	10,6	8,7	6,4	5,2	4,9	6,0	4,2
		75,76								

Весовые нагрузки основных факторов, влияющих на присоединение туберкулеза у жителей села с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.



Фактор (I) «наркомания, ИТУ», его вклад составляет 17,70%.
 Фактор (II) «вредные привычки» (алкоголь, курение), вклад 12,80%.
 Фактор (III) «пол», вклад 10,60%.
 Фактор (IV) «возраст, профессиональный контакт», вклад 8,70%.
 Фактор (V) «неблагоприятные условия жизни (низкий социальный статус, отсутствие хозяйства)», вклад 6,4%.
 Фактор (VI) «отсутствие приусадебного участка», вклад 6,0%.
 Фактор (VII) «неудовлетворительные санитарные условия проживания», вклад 5,20%.
 Фактор (VIII) «печное отопление», вклад 4,9%.
 Фактор (IX) «обследование по обращаемости», вклад 4,20%.

мографические и медицинские факторы, наличие которых увеличивает вероятность развития ТБ у лиц с коморбидной неинфекционной патологией, проживающих в сельской местности.

Результаты исследования

Среди проживающих в районе за 5 лет наблюдения зарегистрировано 153 220 случаев ССЗ, Me (25;75) количества случаев сердечно-сосудистой патологии составила 14 332 (13 258; 17 579).

Для анализа были взяты артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее широко распространенные заболевания, подлежащие диспансерному наблюдению [8, 9]. Разбивка по отдельным нозологиям у жителей района в целом представлена в табл. 1.

У 99 пациентов с коморбидной соматической патологией, имеющих впервые выявленный ТБ, было выявлено 54 случая ССЗ, из них 37 случаев АГ и 17 случаев ИБС. Распределение по годам представлено в табл. 2.

Среди жителей района в целом в 5 раз больше, а среди больных ТБ в 2 раза больше пациентов с АГ, чем с ИБС.

На основании имеющихся данных нами рассчитан риск развития ТБ у лиц с сердечно-сосудистой патологией (по отдельным нозологиям) на основании метода ОШ.

При наличии АГ ОШ=1,1172 (ДИ 0,5031–1,9955; $p < 0,001$. Шансы, что пациент с АГ заболеет ТБЛ, в 1,12 раза выше, чем при отсутствии данной патологии.

При наличии ИБС ОШ=2,9127 (ДИ 1,0493–8,0848; $p < 0,001$. Следовательно, у пациента с ИБС, вероятность присоединения ТБЛ возрастает в 3 раза, чем при отсутствии таковой.

Несмотря на то что ТБ чаще заболевают лица молодого и среднего возраста, у них часто встречается сердечно-сосудистая патология (в общей популяции это лица более старшего возраста), при этом наличие АГ или ИБС увеличивает риск присоединения ТБ в 1,1–3 раза, что позволяет рассматривать их, как взаимоотноотягощающие, мультиморбидные нозологии [10–13].

Чтобы представить «портрет» типичного пациента с ТБ и коморбидными ССЗ для анализа факторов риска было взято 24 параметра, которые оказывают влияние на присоединение ТБ у лиц с соматической сердечно-сосудистой патологией (табл. 3).

С помощью матрицы весовых нагрузок сформировано 9 факторов, которые могут рассматриваться как усугубляющие вероятность присоединения ТБ (см. рисунок).

Дисперсия, объясненная девятью последовательными значимыми факторами, при ССЗ 75,76% вклада всех факторов, что свидетельствует о достаточной адекватности представленной модели (см. рисунок).

Первое ранговое место сохраняется за группой пациентов, употребляющих психоактивные вещества, пребывавших ранее в ИТУ, но контакт чаще у этой категории больных не установлен. Кратность прохождения флюорографии имеет минимальное значение, замыкает перечень фактор обращаемости за медицинской помощью, т.е. пациенты с ССЗ чаще других обращались за медицинской помощью по другим причинам, когда и выявлялся ТБ.

Выводы

Таким образом, лишь пятая часть (19,3%) факторов («пол» и «возраст»), влияющих на присоединение ТБ у пациентов с коморбидными ССЗ не может быть скорректирована или изменена. Более половины факторов (53%), формирующих портрет типичного пациента с ТБ и коморбидными ССЗ зависит непосредственно от пациента и требует отказа от употребления психоактивных веществ и других вредных привычек, улучшения условий проживания, социального статуса, санитарных условий. Профилактические мероприятия, включающие организацию полноценного обследования пациента при обращении по любому поводу, диспансеризацию и диспансерное наблюдение групп риска, а также флюорографию, составляют 4,2% – таков вклад медицинского работника в «портрет» типичного пациента с ТБ и коморбидными ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
Drapkina O.M., Koncevaia AV, Kalinina AM. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (in Russian).
2. Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1-1):135-40. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14070
Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and Tuberculosis: Is There a link? *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(1-1):135-140. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14070 (in Russian).
3. Багешева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):21-22. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23823206_60453011.pdf.
Bagisheva N.V., Neganova J.A., Nenanova N.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis as mutually aggravating diseases. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(6):21-22. https://elibrary.ru/download/elibrary_23823206_60453011.pdf (in Russian).
4. Багешева Н.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М. Распространенность хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, по данным патологоанатомических исследований, на юге Западной Сибири. *Пульмонология*. 2009;(6):58-62. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17708623>
Bagisheva N.V., Ovsyannikov N.V., Kochetov A.M. Prevalence of chronic respiratory diseases accompanied by bronchial obstruction, according to pathological studies, in the south of Western Siberia. *Pulmonology*. 2009;(6):58-62. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17708623>
5. Мордык А.В., Багешева Н.В., Иванова О.Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза верхних и нижних дыхательных путей у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Folia Otorhinlaryngologiae at Pathologiae Respiratoriae*. 2016; 22(1):84-90. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25691007>
Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Ivanova O.G. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis of the upper and lower respiratory tract in patients with chronic nonspecific lung diseases. *Folia Otorhinlaryngologiae at Pathologiae Respiratoriae*. 2016; 22(1):84-90. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25691007> (in Russian).
6. Калининская А.А., Сон И.М., Шляфер С.И. Проблемы и перспективы развития сельского здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(2):152-7. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-152-157
Kalininskaya A.A., Son I.M., Shlyafers S.I. Problems and prospects for the development of rural health care *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(2):152-7. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-152-157 (in Russian).
7. Калининская А.А., Баянова Н.А., Муфтахова А.В. и др. Медико-демографические проблемы сельского населения России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6):1247-51. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251
Kalininskaya A.A., Bayanova N.A., Muftakhova A.V. et al. Medical and demographic problems of the rural population of Russia. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(6):1247-1251. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251 (in Russian).
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (Зарегистрирован 21.04.2022 № 68288). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated 03/15/2022 «On approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults» (Registered 04/21/2022 No. 68288). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455086>.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated 04/27/2021 «On approval of the Procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population»/ URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455086> (in Russian).
10. Шапран А.А., Щербаклова Л.Э., Мазур А.И. и др. Соматические заболевания у отдельных категорий пациентов с туберкулезом легких. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2024;(2):13-8. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-2-13-18
Shapran A.A., Shherbakova L.Je., Mazur A.I. et al. Somatic diseases in certain categories of patients with pulmonary tuberculosis. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2024;(2):13-8. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-2-13-18 (in Russian).
11. Шапран А.А., Мордык А.В., Моисеева М.В. и др. Социальные и демографические особенности сельских пациентов с туберкулезом легких и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. *Медицинский альянс*. 2024;12(2):22-7. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-22-27
Shapran A.A., Mordyk A.V., Moiseeva M.V. et al. Social and demographic characteristics of rural patients with pulmonary tuberculosis and chronic diseases of the bronchopulmonary system. *Meditsinskii al'yans*. 2024;12(2):22-7. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-22-27
12. Шапран А.А., Багешева Н.В., Мордык А.В. и др. Возрастные и гендерные особенности пациентов с туберкулезом и сопутствующей коморбидной патологией, проживающих в сельской местности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(7):12-16. DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00279
Shapran AA, Bagisheva NV, Mordyk AV. et al. Age and gender characteristics of patients with tuberculosis and concomitant comorbid pathology living in rural areas. *Clinical review for general practice*. 2023;4(7):12-16. DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00279 (in Russian).
13. Мордык А.В., Багешева Н.В., Моисеева М.В. и др. Возрастные и гендерные особенности сердечно-сосудистой патологии при туберкулезе легких у пациентов сельской местности. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2023;11(3):35-8. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-3-35-38
Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V. et al. Age and gender characteristics of cardiovascular pathology in pulmonary tuberculosis in rural patients. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya*. 2023;11(3):35-8. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-3-35-38 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шапран Анна Анатольевна – гл. врач БУЗОО «Омская центральная районная больница». E-mail: anna-shapran@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6729-7116

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Багисева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Моисеева Марина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Щербаклова Любовь Эмрановна – ординатор каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lkuchchayeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1997-8246

Мордык Дмитрий Иванович – врач-эксперт, ФКУ ГБ МСЭ по Омской области Бюро № 17. E-mail: amordik@mail.ru

Колпакова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9718-2020

Поступила в редакцию: 22.09.2024

Поступила после рецензирования: 25.09.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Shapran – Chief Physician, Omsk Central District Hospital. E-mail: anna-shapran@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6729-7116

Anna V. Mordyk – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Natalya V. Bagisheva – Dr. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Marina V. Moiseeva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Lyubov E. Shcherbakova – Resident, Omsk State Medical University. E-mail: lkuchchayeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1997-8246

Dmitry I. Mordyk – Medical Expert, Bureau of Medical and Social Expertise No 17. E-mail: amordik@mail.ru

Tatyana A. Kolpakova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9718-2020

Received: 22.09.2024

Revised: 25.09.2024

Accepted: 03.10.2024



Обзор

Выбор режима дозирования современных β -адреноблокаторов в разных клинических ситуациях (на примере метопролола сукцината)

А.С. Скотников^{✉1}, В.Д. Закиев², А.Д. Гвоздева³, В.В. Лазарева⁴¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;² ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского, Москва, Россия;⁴ ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

✉skotnikov_a_s@staff.sechenov.ru

Аннотация

В настоящее время β -адреноблокаторы (β -АБ) являются одними из самых назначаемых лекарственных средств в терапии и кардиологии, поскольку имеют широкий спектр показаний к применению и большую доказательную базу. Одним из современных представителей липофильных β_1 -кардиоселективных адреноблокаторов, лишенных внутренней активности, является метопролола сукцинат (Беталок ЗОК), доступный в форме контролируемого замедленного высвобождения (CR/XL). С точки зрения доказательной медицины метопролола сукцинат CR/XL можно считать универсальным средством при ряде сердечно-сосудистых и прочих заболеваний (например, мигрень и тиреотоксикоз), к тому же из всех β -АБ он имеет самый полный спектр показаний. Однако зачастую на протяжении всего лечения данный препарат используется не совсем в оптимальных дозах. Цель этой статьи – привлечь внимание врачей к несправедливому и необоснованному занижению дозы β -АБ при ряде клинических состояний, которые одновременно являются их показаниями и клинико-фармакологическими нишами для использования.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, режим дозирования, показания, коморбидность, метопролола сукцинат.**Для цитирования:** Скотников А.С., Закиев В.Д., Гвоздева А.Д., Лазарева В.В. Выбор режима дозирования современных β -адреноблокаторов в разных клинических ситуациях (на примере метопролола сукцината). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 52–63. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00496

Review

Selection of modern β -blocker dosing regimen in various clinical situations (exemplified by metoprolol succinate)

A.S. Skotnikov^{✉1}, V.D. Zakiev², A.D. Gvozdev³, V.V. Lazareva⁴¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³ Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;⁴ Russian State Social University, Moscow, Russia

✉skotnikov_a_s@staff.sechenov.ru

Abstract

Beta-blockers are currently one of the most prescribed drugs in various acute and chronic conditions due to wide range of indications and a large evidence base. Metoprolol succinate (Betaloc ZOK) is one of modern lipophilic β_1 -selective blocker without intrinsic sympathomimetic activity and available in controlled slow release (CR/XL) form. Metoprolol succinate CR/XL can be considered an essential treatment of a wide range of cardiovascular and other diseases (for example, migraine and thyrotoxicosis). However, this drug is often used in not optimal doses. The purpose of this article is to draw the attention of physicians to the unjustified underestimation of β -AB doses in a number of clinical conditions.

Keywords: beta-blockers, target doses, indications, comorbidity, metoprolol succinate.**For citation:** Skotnikov A.S., Zakiev V.D., Gvozdeva A.D., Lazareva V.V. The choice of dosage regimen of modern beta-blockers in different clinical situations (using the example of metoprolol succinate). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 52–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00496

Введение

β -адреноблокаторы (β -АБ) являются одними из самых назначаемых лекарственных средств (ЛС) в терапии и кардиологии, поскольку имеют широкий спектр показаний к применению и большую доказательную базу. Общеизвестно, что с фармакологических позиций все существующие β -АБ могут быть разделены на препараты первого (неселективные $\beta_{1,2}$ адреноблокаторы – пропранолол и соталол), второго (β_1 -селективные адре-

ноблокаторы – атенолол, метопролола тартрат и сукцинат, бисопролол) и третьего (β -АБ с дополнительным вазодилатирующим действием – карведилол, небиволол) поколения. Напомним, что β_1 -рецепторы в основном расположены в сердце и почках, β_2 – в периферических кровеносных сосудах, почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, бронхах и легких, а также в матке, а β_3 – в жировой ткани. Нейротропная и гуморальная стимуляция этих рецепторов приводит к уве-

личению силы и частоты сердечных сокращений (ЧСС), усилению сократимости сердца и внутрисердечной проводимости, увеличению выброса ренина и инулина, усилению гликогенолиза (расщепления глюкозы) и липолиза (расщепление жиров), бронходилатации и ослаблению мышечных волокон матки. В свою очередь, влияя через β -рецепторы на эффекторные органы, в которых они расположены, разные β -АБ вызывают различные фармакологические эффекты [1].

Так, блокада β_1 -рецепторов приводит к отрицательному инотропному (сила), отрицательному хронотропному (частота), отрицательному дромотропному (проводимость) и отрицательному батмотропному (возбудимость) действию в сердце и снижению секреции ренина и ангиотензина (АТ) II вследствие блокады β_1 -рецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) в почках. Медикаментозная блокада β_2 -рецепторов способствует повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, усилению моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (спастические боли в животе, рвота, поносы) и сократительной активности матки, а также активации синтеза гликогена и торможению гликогенолиза и гликонеогенеза (что может привести к гипогликемии, особенно на фоне приема гипогликемических средств у больных сахарным диабетом 2-го типа), а также повышению тонуса периферических сосудов, повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), ухудшению периферического кровообращения, повышенной утомляемости и мышечной слабости – здесь рождается ложное суждение, что все (!) β -АБ опасны для сосудов ног, если у пациента есть диагноз периферического атеросклероза (даже не облитерирующего). Однако при коморбидности не все так однозначно, и способность пропранолола приводить к сужению, в частности, сосудов пищевода нашла отражение в профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с портальной гипертензией. Наконец, блокада β_3 -рецепторов тормозит липолиз в жировой ткани и влияет на повышение содержания в крови атерогенных фракций холестерина – отсюда миф про усугубление инсулинорезистентности, увеличение риска развития СД 2-го типа и прогрессирование атерогенной дислипидемии на фоне приема любого (!) β -АБ.

Таким образом, очевидно, что наибольшую востребованность во врачебной среде приобрели современные кардиоселективные β_1 -АБ метопролол, небиволол, бисопролол и карведилол (не влияет на β_2 -рецепторы, хоть и не относится к селективным β -АБ). Критериями выбора и сравнения селективных β -АБ являются способность к достижению целевой ЧСС в терапевтических дозах, стабильный контроль ЧСС 24 ч при приеме один раз в сутки, положительное влияние на микроциркуляцию, метаболическая нейтральность и высокий профиль безопасности. При этом часто забывается, что большинство побочных эффектов и неудобств – прерогатива исключительно неселективных β -АБ, которая, однако, транслируется на весь класс β -АБ, что привело

к страхам и осторожности врачей перед их назначением у сохранных молодых или, наоборот, у пожилых и ослабленных коморбидных больных, а особенно в дозах выше средних.

Кроме классификации β -АБ по селективности в фармакологии принято их разделять на препараты с внутренней активностью (симпатомиметической) (ВСА) (окспренолол, пиндолол, ацебуталол, целипролол, бунцидалол, лабеталол) и без нее. Препараты без ВСА, в свою очередь, делят на гидрофильные (атенолол, надолол, соталол), липофильные (пропранолол, эсмолол, бетаксолол, метопролол, карведилол, небиволол) и амфифильные (гидролипофильные), способные к растворению как в воде, так и в жирах (бисопролол). Напомним, что ВСА проявляется в виде частичного обратного действия, т.е. стимуляции ряда β -адренорецепторов, что приводит к ослаблению основных эффектов β -АБ, а самое главное – к повышению потребления миокардом кислорода. Очевидно, что если препарат обладает ВСА, то его использование пациентом с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или после инфаркта миокарда (ИМ) с высокой вероятностью принесет ему дополнительные проблемы [2].

Одним из современных представителей липофильных β_1 -кардиоселективных адреноблокаторов, лишенных внутренней активности, является метопролола сукцинат (Беталок ЗОК), доступный в форме контролируемого замедленного высвобождения (CR/XL). Каждая таблетка данного препарата содержит множество гранул метопролола сукцината, покрытых собственной оболочкой и представляющих собой собственную единицу доставки ЛС. А в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на здоровых добровольцах показано, что данная передовая технология обеспечивает непрерывность высвобождения метопролола из плазменного депо в течение дня, что приводит к равномерной концентрации препарата в плазме крови без пиков и спадов. Высвобождение препарата не зависит от pH в ЖКТ и приема пищи, а плазменное депо не требует депонирования препарата в тканях, включая жировую [3].

С точки зрения доказательной медицины метопролола сукцинат CR/XL можно считать универсальным средством при ряде сердечно-сосудистых (СС) и прочих заболеваний (например, мигрень и тиреотоксикоз), к тому же из всех β -АБ он имеет самый полный спектр показаний. Однако зачастую на протяжении всего лечения данный препарат используется не совсем в оптимальных дозах (25 или 50 мг) [4–7]. Более того, мы видим, что при необходимости увеличивать дозу метопролола сукцината более 50 мг врачи вместо этого по необъяснимым, а не по объективным причинам переводят пациентов на другие β -АБ. Возможно, что недозирование β -АБ в целом и метопролола сукцината в частности в реальной клинической практике связано с незнанием эквивалентных доз этих препаратов или с трудностями определения целевых значений ЧСС при том или ином заболевании.

Также складывается впечатление, что дозы метопролола сукцината от 75 до 200 мг элементарно отпугивают клиницистов и пациентов своей величиной, в то время как дозы Беталока ЗОК и других β -АБ от 6,25 до 50 мг субъективно воспринимаются врачами и их пациентами более комфортно и безопасно.

Цель написания этой статьи заключается в привлечении внимания врачей к несправедливому и необоснованному занижению дозы β -АБ при ряде клинических состояний, которые одновременно являются их показаниями и клинико-фармакологическими нишами для использования. В данном обзоре мы постарались рассмотреть выбор режима дозирования β -АБ на примере метопролола сукцината с позиций имеющихся доказательств и ответить на вопрос – оправданы ли ранее перечисленные опасения?

Показание 1. Гипертензия (ESC, 2024).

Режим дозирования 50–200 мг

Применение β -АБ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) приводит к снижению активности ренина, АТ II и альдостерона в плазме крови в результате блокады β_1 -адренорецепторов ЮГА, а также к уменьшению ЧСС, силы сердечных сокращений и в конечном счете уровня артериального давления (АД) [8]. В актуальных российских и европейских клинических рекомендациях по лечению АГ от 2018 г. класс β -АБ входит в состав пяти основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендуемых к применению наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторами кальциевых каналов (БКК) и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (I, A), при этом β -АБ рассматриваются как препараты выбора у коморбидных пациентов, имеющих ИБС, ХСН или нарушения ритма сердца [9, 10]. В рекомендациях Европейского общества по гипертензии от 2023 г. допускается использование β -АБ как в монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии при наличии других показаний к ним (стенокардии, ИМ в анамнезе, ХСН, нарушения ритма, АГ у беременных или планирующих беременность), обращается внимание и на другие состояния, когда β -АБ могут быть полезны (ЧСС > 80 в минуту, тревожные состояния, мигрень, эссенциальный тремор и др.) [11]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2024 г. в целом позиция экспертов в отношении β -АБ не изменилась: они могут быть добавлены к терапии на любом шаге при наличии у пациента других показаний [12].

В некоторых клинических исследованиях отмечено преимущество метопролола над другими классами препаратов у пациентов с АГ. Например, в исследовании МАРНУ изучали метопролол (средняя доза 176 мг/сут) по сравнению тиазидными диуретиками (гидрохлоротиазид в средней дозе 46 мг, бендрофлутиазид в средней дозе 4,4 мг) у мужчин в возрасте 40–64 лет с АГ в целях первичной профилактики. Несмотря на то что и в двух группах АД уменьшилось с 167/108 до 143/89 мм

рт. ст. на последнем визите, в группе метопролола снижение диастолического АД было чуть более выраженное, но статистически значимое, при этом в группе метопролола отмечалось снижение СС смерти ($p=0,012$), фатального ИМ и внезапной сердечной смерти ($p=0,048$), фатального инсульта ($p=0,043$) [13].

В исследовании FISH, где метопролол сравнивали с исрадипином, отмечалось более значимое снижение среднего АД через 8 недель лечения: в группе метопролола АД снижалось на 15/12 мм рт. ст. (с 160/103 до 145/91 мм рт. ст.), в группе исрадипина 13/11 мм рт. ст. (с 161/104 до 148/93 мм рт. ст.). На монотерапии исрадипином в средней суточной дозе 4,26 мг диастолическое АД достигало целевого ≤ 90 мм рт. ст. у 52% пациентов, в то время как в группе монотерапии в средней суточной дозе 155 мг – у 58% пациентов [14]. Следует обратить внимание, что эффект метопролола обеспечивался на больших дозах, при этом есть мнение, что в исследованиях, где β -АБ уступили другим классам препаратов. Такой результат обусловлен использованием неоптимального режима дозирования β -АБ [15].

Таким образом, несмотря на то, что β -АБ не относятся к препаратам первой линии лечения АГ, метопролол сукцинат XR/CR может использоваться у пациентов с АГ и с другими показаниями к β -АБ как в моно-, так и в комбинированной терапии, однако стоит стремиться к максимально рекомендуемой дозе (200 мг) при условии хорошей переносимости.

Показание 2. Хронический коронарный синдром (ESC, 2019). Режим дозирования 100–200 мг

Существует два основных механизма антиангинальной терапии при стабильной ИБС: снижение потребности миокарда в кислороде (β -АБ уменьшают сократимость миокарда и ЧСС [16]) и увеличение доставки кислорода к миокарду путем усиления его артериального кровоснабжения.

Главная цель лечения стенокардии – максимально облегчить ее симптомы, уменьшить количество приступов и увеличить толерантность к физической нагрузке. При этом необходимо выбрать ЛС, которые не ухудшают течение сопутствующих заболеваний, не имеют значимых взаимодействий с другими используемыми ЛС и хорошо переносятся пациентом. В определенных ситуациях может быть более рационален выбор одного лекарственного агента вместо другого (например, β -АБ у пациента с сопутствующей дисфункцией ЛЖ) [16].

В различных клинических рекомендациях β -АБ рассматриваются как ЛС первой линии симптоматического лечения пациентов со стабильной ИБС [16–18]. В ранних исследованиях показано, что β -АБ и метопролол, в частности, увеличивали долю пациентов, свободных от стенокардии напряжения, уменьшали количество приступов стенокардии и потребление нитроглицерина [19–24]. По итогу метаанализа 72 исследований, сравнивающих β -АБ с БКК, выявлены меньшее количество эпизодов стенокардии в неделю при приеме β -АБ и более

низкие показатели отмены препарата [25]. Следует отметить, что в этих исследованиях использовали достаточно большие дозы метопролола (100–400 мг/сут) [19, 22–24], а его средняя стартовая доза составила 177 мг/сут. [25]. В недавно опубликованных клинических рекомендациях по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом Европейского общества кардиологов подчеркнуто, что крупных РКИ, напрямую сравнивающих β -АБ или БКК с более новыми противоишемическими препаратами (ивабрадином, никорандилом, ранолазином, триметазидином), не было. Последние оценивали в сравнении с β -АБ или БКК в небольших исследованиях типа non-inferiority («не хуже») или в более крупных исследованиях в качестве дополнительной терапии с β -АБ или БКК. В связи с этим на 2024 г. β -АБ остаются ангиальной терапией первой линии, несмотря на продолжительную историю использования и появление новых ЛС [26].

Несмотря на то что антиангинальный эффект β -АБ связан непосредственно с ЧСС, однозначного целевого значения ЧСС при стабильной ИБС нет. В актуальных российских и европейских клинических рекомендациях по лечению и диагностике пациентов со стабильной ИБС предлагается достигать у пациентов со стенокардией ЧСС 55–60 уд/мин [17, 18]. Однако в Американских клинических рекомендациях целевое значение ЧСС не оговаривается [16]. При этом некоторые специалисты полагают, что многие пациенты хорошо переносят ЧСС в покое ниже 50 уд/мин, поэтому возможно использование β -АБ и при более низких значениях ЧСС [27].

По данным регистра The Coronary Artery Surgery Study (CASS), в который включали пациентов, проходивших коронароангиографию при подозрении на наличие или при наличии подтвержденной ИБС, исходная ЧСС в покое ≥ 77 уд/мин была ассоциирована со значимым увеличением риска общей и СС смерти по сравнению с ЧСС ≤ 62 уд/мин. При этом ЧСС в диапазоне 63–70 и 71–76 уд/мин значимо на риск этих точек не влияла, в то же время пациенты с более частой ЧСС в покое чаще имели дислипидемию, АГ, СД, чаще курили [28]. Однако в недавнем исследовании с участием 19 102 пациентов со стабильной ИБС без ХСН, получавших стандартную антиангинальную терапию и имевших ЧСС ≥ 70 уд/мин, ивабрадин не снижал риск первичной конечной точки (ПКТ), состоящей из СС смерти или ИМ. При этом у пациентов со стенокардией, ограничивающей активность, в группе приема ивабрадина, несмотря на улучшение функционального класса (ФК), отмечалось увеличение частоты ПКТ. Вероятно, это связано с тем, что в группе ивабрадина в 10 раз чаще наблюдалась брадикардия, в том числе и симптомная [29]. Результаты данного исследования не позволяют однозначно судить, что наносит вред: более низкие целевые значения ЧСС или сам ивабрадин. Однако, например, в Американских рекомендациях добавление ивабрадина к стандартной антиангинальной терапии у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ не рекомендуется [16].

Следует отметить, что ивабрадин добавляли к стандартной терапии, которая включала в том числе β -АБ, при этом не известно, какие были бы результаты, если бы пациенты достигали более низких значений ЧСС на фоне приема β -АБ.

Несмотря на выраженный антиангинальный эффект и широкое применение в клинической практике, убедительных данных, что β -АБ при стабильной ИБС без предшествующего ИМ и систолической дисфункции способствуют улучшению прогноза, нет. В регистре REACH с участием более 24 тыс. пациентов β -АБ не снижали риск ПКТ, состоящей из СС смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта, вторичных и третичных точек у пациентов как со стабильной ИБС без перенесенного ИМ в анамнезе, так и у пациентов с перенесенным ИМ и у пациентов с факторами риска, но без ИБС [30]. По данным ретроспективного регистра NCDR с участием 755 215 пациентов в возрасте ≥ 65 лет и стабильной ИБС без ИМ или ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), использование β -АБ при выписке из стационара не было связано со снижением СС заболеваемости или смертности в течение 30 дней и в течение 3 лет наблюдения [31]. Подобные результаты также были получены в post-hoc анализе исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), в котором также не отмечалось уменьшение частоты СС событий у пациентов без ИМ в анамнезе и ХСН, принимавших β -АБ [32]. Однако у пациентов после аортокоронарного шунтирования как с предшествующим ИМ, так и без него β -АБ были связаны с более низким риском долгосрочной смертности и неблагоприятных СС событий [33].

Таким образом, данных, однозначно поддерживающих мнение, что более низкое значение ЧСС приносит пользу пациенту, пока нет, требуются дополнительные специально спланированные исследования для определения целевого значения ЧСС у пациентов со стабильной ИБС. Однако, учитывая тот факт, что главная цель β -АБ – симптоматическое лечение стенокардии, следует достигать тех значений ЧСС, при которых у пациента не будет симптомов, т.е. будет достигнута клиническая цель лечения, и при этом терапия хорошо переносится. Чаще всего достичь клинической цели удастся именно на больших дозировках β -АБ, например метопролол сукцинат эффективнее в дозировке 200 мг, нежели 100 или 50 мг при сопоставимой безопасности [34, 35], при этом метопролол сукцинат обладает более выраженным клиническим эффектом по сравнению с метопрололом тартратом [36, 37]. В то же время убедительных данных о влиянии β -АБ на прогноз у пациентов со стабильной ИБС нет, однако не вызывает сомнения польза β -АБ при наличии систолической дисфункции, при этом рекомендуется использовать β -АБ с доказанной эффективностью, в частности метопролол сукцинат в максимально переносимой или целевой дозе 200 мг в сутки [16].

Показание 3. Первый год после инфаркта миокарда. Режим дозирования 200 мг

β -АБ в течение длительного времени используют в клинической практике для лечения пациентов с ИМ, в том числе и в острый период, однако данные по их эффективности противоречивы. В опубликованном в 1999 г. метаанализе ранних клинических исследований, выполненных по большей части в 70-е и 80-е годы XX в., показано, что короткое лечение β -АБ, в том числе и внутривенное их введение с последующим переходом на пероральную форму, в острый период ИМ улучшает прогноз таких пациентов, однако длительное применение β -АБ, в том числе и метопролола по отдельности, приводило к снижению смертности [38]. Однако почти все исследования, включенные в метаанализ, подвергаются критике [39], так как были выполнены до широкого применения реваскуляризации миокарда и без использования другой терапии, эффективной во вторичной профилактике ИМ (статины, иАПФ и даже дезагреганты). Отдельно следует отметить, что в этих исследованиях также не учитывали систолическую функцию у включенных пациентов, соответственно, β -АБ могли быть им полезны.

В более свежем метаанализе (2014), включившем в том числе и современные исследования, было показано, что β -АБ оказывают положительное влияние в отношении смертности в дореперфузионную эру, в то время как в реперфузионную эру (исследование относилось к реперфузионной эре, если более половины включенных пациентов получали тромболитическую терапию или были реваскуляризованы и/или получали аспирин и статин) β -АБ не снижали смертность, но уменьшали частоту повторного ИМ и стенокардии ценой увеличения частоты случаев СН и кардиогенного шока [40].

Краткосрочные эффекты β -АБ у пациентов с острым ИМ, подвергнутых ЧКВ, изучали в исследовании METOCARD-CNIC, в котором 270 пациентов были рандомизированы группу в/в метопролола и группу контроля в течение 6 ч с момента появления симптомов, при этом метопролол вводили до проведения ЧКВ. В результате этого исследования внутривенное введение метопролола во время продолжающегося переднего ИМ с подъемом сегмента ST уменьшало размер инфаркта [41], микрососудистую обструкцию и реперфузионное повреждение [42], а также улучшало ФВ ЛЖ [43]. В исследовании EARLY-BAMI, в котором метопролол вводили в течение 12 ч с момента появления симптомов, не подтверждены кардиопротективные эффекты раннего назначения метопролола у пациентов с острым ИМ, перенесших первичную ангиопластику [44].

Расхождение между двумя исследованиями, по-видимому, обусловлено временем введения метопролола (гораздо раньше в METOCARD-CNIC), при этом чем раньше вводили метопролол в ходе инфаркта, тем меньше была зона инфаркта и выше ФВ ЛЖ [45]. В метаанализе 4 исследований с суммарным участием 1150 пациентов было показано некоторое увеличение

ФВ ЛЖ через 6 мес. после острого ИМ в группе инфузии β -АБ (52,8% против 50,0% в контрольной группе; $p=0,03$), но не было отмечено влияния на размер инфаркта и на комбинированную точку из смерти или ИМ в течение 12 мес [46]. Эти данные позволили экспертам в Европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) от 2023 г. рекомендовать рассмотреть использование в/в β -АБ (предпочтительно метопролола) у пациентов, проходящих первичное ЧКВ без признаков острой СН, систолическим АД >120 мм рт. ст. и без других противопоказаний (IIa, A) [47].

Польза от длительного применения β -АБ у пациентов с ИМ и низкой ФВ не вызывает сомнения. Это основывается на исследовании CAPRICORN, в котором карведилол снижал смертность у пациентов с острым ИМ и ФВ ЛЖ <40% (средний период наблюдения 1,3 года) [48]. В дополнении к этому β -АБ снижали смертность в исследованиях с участием пациентов с ХСН с низкой ФВ, в том числе с перенесенным ранее ИМ как причиной ХСН, в частности в исследовании MERIT-HF с метопрололом сукцинатом CR/XL [49], о котором подробнее говорится далее.

Однако эффективность длительного применения β -АБ в современных условиях у пациентов с ИМ и сохраненной ФВ и выполненным ЧКВ остается дискуссионной. В японском исследовании CAPITAL-RCT с участием 801 пациента [50] оценивали долгосрочную эффективность β -АБ у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST с успешной ЧКВ и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$. В результате этого исследования не было продемонстрировано положительное влияние карведилола на ПКТ, состоящую из смерти от всех причин, ИМ, госпитализаций из-за СН или ОКС, медиана наблюдения 3,9 года. Однако исследование не имело достаточной мощности для выявления значимой разницы ПКТ, что было связано с медленным набором пациентов.

В недавно опубликованном крупном открытом РКИ REDUCE-AMI, основанном на регистре, с участием 5020 пациентов с ИМ и ФВ ЛЖ >50%, где все пациенты были реваскуляризованы, β -АБ (метопролол в medianной дозе 100 мг/сут и бисопролол 5 мг/сут) не показали эффективность в отношении как ПКТ, состоящей из смерти от всех причин и ИМ, так и вторичных конечных точек (смерть от всех причин, СС смерть, ИМ, госпитализация по поводу фибрилляции предсердий, госпитализации по поводу СН), медиана наблюдения 3,5 года [51]. Однако это исследование подвергается критике [52]. Во-первых, частота развития ПКТ была существенно ниже, чем предполагали исследователи. Это отражает тот факт, что пациенты имели нормальную систолическую функцию, были реваскуляризованы и им была оказана качественная медицинская помощь, что не всегда бывает в реальной клинической практике. Поэтому результаты данного исследования не следует применять к пациентам с более высоким риском, например со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) или пациентам, кому не выпол-

Основные исследования β-АБ у пациентов после инфаркта и сохранной систолической функцией левого желудочка <i>Basic research on β-blockers in post-myocardial infarction patients having preserved left ventricular systolic function</i>					
Исследование	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Исследовательская цель	Первичная конечная точка	Ожидаемое завершение
REDUCE-AMI [51]	5020	ИМ с ФВ ЛЖ >50%, все пациенты после реваскуляризации миокарда	Сравнение длительного использования β-АБ (метопролола или бисопролола) с отсутствием β-АБ	Комбинированный показатель смерти от всех причин и нефатального острого ИМ	Завершено
BETAMI-DAN-BLOCK [56]	~ 5700	ИМ с ФВ ЛЖ >40%	Сравнение длительного использования β-АБ с отсутствием лечения β-АБ	Комбинированный показатель повторного ИМ, развития СН, коронарной реваскуляризации, ишемического инсульта, смерти от всех причин, жизнеугрожающих желудочковых аритмий или остановки кровообращения	Декабрь 2024 г.
REBOOT [57]	8468	ИМ с ФВ ЛЖ >40%, подвергнутые инвазивному лечению без ХСН	Сравнение длительного использования β-АБ с отсутствием лечения β-АБ	Основные неблагоприятные СС исходы (смерть от всех причин, ИМ или госпитализации по поводу обострения СН)	Ноябрь 2024 г.
SMART-DECISION [58]	2540	Прием β-АБ в течение не менее 12 мес после острого ИМ. Пациенты с ФВ <40% и с ХСН не включаются	Оценка отмены β-АБ через не менее 12 мес после ИМ по типу non-inferiority по сравнению с продолжением приема β-АБ	Основные неблагоприятные СС исходы (смерть от всех причин, ИМ или госпитализации по поводу обострения СН)	Март 2026 г.
ABYSS [53]	3700	Перенесенный ИМ в течение не менее 6 мес и ФВ ЛЖ >40% на постоянной терапии β-АБ, при отсутствии основных СС событий (MACE) за последние 6 мес	Оценка отмены β-АБ через не менее 6 мес после ИМ по типу non-inferiority по сравнению с продолжением приема β-АБ	Комбинированный показатель смерти от всех причин, инсульта, ИМ, госпитализаций по поводу обострения СС заболеваний	Завершено
ABBREVIATE [59]	8500	ИМ не менее 6 мес или стабильная ИБС. Пациенты с ФВ ЛЖ <40% и с ХСН не включаются	Оценка отмены β-АБ по типу non-inferiority по сравнению с продолжением приема β-АБ	Смерть от всех причин, нефатальный ИМ, госпитализация по поводу остановки сердца, нестабильной стенокардии с необходимостью неотложной реваскуляризации или обострения СН	Декабрь 2026 г.

нена реваскуляризация миокарда. Во-вторых, средние дозы β-АБ в исследовании были ниже, чем в первоначальных исследованиях с участием β-АБ после ИМ, что могло способствовать уменьшению различий между исследуемыми группами. Поскольку доверительный интервал влияния β-АБ на ПКТ включает снижение риска на 21% (близкий к тому, который наблюдался в более старых исследованиях, в которых изначально была показана терапия β-АБ после ИМ), нельзя исключить фактическую пользу β-АБ.

Помимо этого, в исследовании не предоставлена информация о профилактике желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС), что является важным потенциальным преимуществом β-АБ в этом контексте. В публикации этого исследования также нет подробной информации о соблюдении назначенного режима лечения после первого года лечения, при этом

через 1 год среди пациентов, по которым имеются данные, около 18% пациентов, кому была назначена терапия β-АБ, прекратили их прием в то время, как около 14% пациентов в группе без β-АБ, начали лечение β-АБ. Это указывает на проблему перекрестного лечения в исследовании, что также могло повлиять на результаты.

На недавно прошедшем конгрессе Европейского общества кардиологов 2024 г. были представлены результаты исследования ABYSS, в котором отмена β-АБ у пациентов с перенесенным ИМ в анамнезе, ФВ ≥40% и не имевших в течение 6 мес СС событий не была «не хуже» (non-inferior) продолжения терапии в отношении ПКТ, состоящей из смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта и госпитализаций по СС причинам. Однако необходимо отметить, что исследование имело ряд ограничений [53]. Во-первых, почти четверть пациентов в группе отмены β-АБ имели сниженную ФВ ЛЖ

(40–50%). О том, что β -АБ могут быть полезны в этой группе пациентов, свидетельствуют ряд публикаций [54, 55]. Кроме этого, увеличение частоты ПКТ в группе отмены β -АБ было в первую очередь за счет количества госпитализаций, которые в основном были обусловлены госпитализациями для проведения коронарографии и/или реваскуляризации. При этом в группе отмены β -АБ полная реваскуляризация была выполнена только 87,6% и у 1,1% пациентов была резидуальная стенокардия, что говорит о наличии субстрата для возобновления стенокардии при отмене β -АБ и, соответственно, увеличения госпитализаций, при этом существенных различий в других компонентах ПКТ не было.

Таким образом, пока нет убедительных доказательств в пользу назначения β -АБ у пациентов после ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ, как и нет доказательств отмены β -АБ у пациентов, кому такая терапия была назначена ранее. В настоящее время проводится ряд исследований, призванных расставить все точки над «и» в вопросе длительного применения β -АБ (таблица). Некоторые из них оценивают эффективность длительного приема β -АБ по сравнению с отсутствием лечения [56, 57], когда другие оценивают отмену приема β -АБ спустя 6–12 мес после перенесенного ИМ у пациентов, принимающих β -АБ как минимум в течение этого времени [58, 59].

В Европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКС от 2023 г. β -АБ рекомендуют всем пациентам с ОКС и ФВ $\leq 40\%$ независимо от симптомов (I, A), при этом рекомендуется рассмотреть их использование у всех пациентов независимо от ФВ ЛЖ, в том числе и с сохраненной ФВ ЛЖ (IIa, B) [47]. Согласно американским клиническим рекомендациям по лечению пациентов со стабильной ИБС, пациентам, которым была начата терапия β -АБ по поводу перенесенного ИМ без снижения ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ в анамнезе или на данный момент, стенокардии, аритмии или неконтролируемой гипертонии, может быть целесообразно пересмотреть показания к длительному (>1 года) использованию терапии β -АБ, которые были назначены с целью вторичной профилактики СС событий (IIa, B) [16].

Таким образом, имеющиеся данные скорее не поддерживают длительный прием β -АБ после перенесенного ИМ у пациентов, подвергнутых реваскуляризации миокарда и имеющих сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Однако они могут быть полезны у пациентов, которым выполнить реваскуляризацию миокарда невозможно по тем или иным причинам, в том числе и тем, кому выполнена тромболитическая терапия. На наш взгляд, у пациентов с ИМ и сниженной систолической функцией ЛЖ подбор дозы метопролола сукцината должен осуществляться аналогично пациентам с ХСН и низкой ФВ ЛЖ. Внутривенное введение метопролола перед ЧКВ может положительно влиять на ФВ ЛЖ, однако следует учитывать риск побочных эффектов.

Показание 4. Хроническая сердечная недостаточность. Режим дозирования 12,5–200 мг (титрация)

Метопролол сукцинат CR/XL является одним из β -АБ, рекомендованных для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) различными актуальными клиническими рекомендациями по лечению и диагностике пациентов с СН [60–63]. Это базируется в первую очередь на данных исследования MERIT-HF с участием 3991 пациента с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВ ЛЖ $<40\%$ и средней продолжительностью наблюдения 1 год. По результатам этого исследования метопролол сукцинат CR/XL по сравнению с плацебо снижал риск общей смерти (относительный риск (ОР) = 0,66, 95% ДИ 0,53–0,81; $p=0,00009$), СС смерти (ОР=0,62, 95% ДИ 0,50–0,78; $p=0,00003$), внезапной смерти (ОР=0,59, 95% ДИ 0,45–0,78; $p=0,0002$), а также риск смерти из-за ухудшения СН (ОР=0,51, 95% ДИ 0,33–0,79; $p=0,0023$).

Начальная доза метопролола сукцината в исследовании составляла 12,5 мг или 25 мг один раз в день (половина таблетки 25 мг была рекомендована пациентам с III–IV ФК по классификации NYHA). При хорошей переносимости доза удваивалась каждые 2 недели до достижения целевой дозы 200 мг один раз в день. Режим дозирования мог быть изменен в соответствии с решением исследователя. Средняя суточная доза метопролола в конце исследования составила 159 мг один раз в день, при этом 87% пациентов получали 100 мг или более, а 64% получали целевую дозу 200 мг один раз в день. В группе плацебо соответствующие значения составили 179 мг, 91% и 82% соответственно [49].

Таким образом, данные исследования MERIT-HF поддерживают постепенную титрацию дозы β -АБ до максимально переносимой. Следует отметить, что результаты исследования были получены в основном на больших дозах метопролола сукцината (100–200 мг), в связи с чем в реальной практике необходимо стремиться к достижению максимально переносимой дозы для достижения максимального влияния на прогноз.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) независимо от других факторов предсказывает исходы пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ. В метаанализе 23 исследований с участием β -АБ показано, что снижение ЧСС при синусовом ритме напрямую связано с улучшением исходов ХСН [64]. В настоящее время клинические рекомендации поддерживают дополнительное назначение ивабрадина к максимально переносимой дозе β -АБ при ЧСС ≥ 70 уд/мин и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [60–63]. Эта рекомендация основана на значении ЧСС ≥ 70 уд/мин, использовавшимся в качестве критерия включения в исследовании SHIFT, по данным которого ивабрадин уменьшал риск комбинированной конечной точки из СС смерти или госпитализаций по причине СН у симптомных пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и ЧСС ≥ 70 уд/мин, которые были госпитализированы по поводу ХСН в течение 12 мес до включения в исследование и прини-

мали иАПФ или БРА или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), β -АБ и антагонист минералокортикоидного рецептора (АМКР) в максимально переносимых/целевых дозах [65]. Несмотря на такие результаты, Европейское агентство по ЛС одобрило ивабрадин для использования в Европе при ЧСС ≥ 75 уд/мин, потому что в этой подгруппе ивабрадин обеспечил преимущество в плане выживаемости на основе ретроспективного анализа подгрупп [66]. В любом случае, следует приложить все усилия для достижения рекомендуемых/максимально переносимых доз β -АБ, прежде чем рассматривать возможность применения ивабрадина. Однако экстраполирование результатов исследования SHIFT позволяет предположить, что достижение ЧСС ≤ 70 уд/мин с помощью β -АБ также будет полезно, чем при большей ЧСС.

Согласно инструкции и клиническим рекомендациям, β -АБ нельзя инициировать при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), после стабилизации состояния также рекомендуется медленная титрация дозы [60–63]. Однако в исследовании STRONG-HF было показано, что среди госпитализированных с ОДСН высокоинтенсивное лечение, включающее быструю (в течение 6 недель после выписки из стационара) титрацию доз рекомендуемой лекарственной терапии, в том числе и β -АБ, до целевых доз, а также тщательное наблюдение, было безопасным, хорошо переносилось и ассоциировалось с пониженным риском смерти от любой причины или повторной госпитализации из-за СН, улучшением качества жизни в течение 180 дней по сравнению с медленной титрацией доз [67–68]. Таким образом, быстрая титрация дозы β -АБ может быть дополнительно полезна при наличии возможности мониторинга пациента.

Несмотря на то что β -АБ часто назначают пациентам с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, нет убедительных доказательств того, что β -АБ приносят пользу таким пациентам [54]. По итогам вторичного анализа исследования TOPCAT показано увеличение риска госпитализаций по поводу СН на 74% у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по сравнению с больными, не получавшими β -АБ (отношение рисков = 1,74, 95% ДИ 1,28–2,37; $p < 0,001$) при этом прием β -АБ не оказывал влияния на СС смертность. В то же время среди пациентов с ФВ ЛЖ 45–49% увеличения риска госпитализаций по поводу СН у пациентов, принимавших β -АБ, не отмечено [55].

К тому же у части пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ прием β -АБ может ухудшать симптомы СН. Вероятно, это связано с развитием у части пациентов хронотропной недостаточности, которая определяется как неадекватное увеличение ЧСС во время физической нагрузки. По данным K. Smarz, хронотропная недостаточность была выявлена у 81% пациентов, принимающих β -АБ, среди которых 64% имели ХСН, из них более половины – ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. При этом у пациентов, принимавших β -АБ, наличие хронотропной недостаточности ассоциировалось с более низкой переносимостью физической нагрузки независимо от дозы пре-

парата [69]. В исследовании PRESERVE-HR с участием 52 пациентов со стабильной ХСН с ФВ ЛЖ $> 50\%$ и хронотропной недостаточностью через 30 дней после рандомизации отмена β -АБ сопровождалась большей частотой сердечных сокращений (ЧСС) при пиковой нагрузке (127 против 97 уд/мин; $p < 0,001$) и значения пикового потребления кислорода (14,3 против 12,2 мл/кг/мин, $p < 0,001$). Кроме этого, было отмечено улучшение суррогатных показателей качества жизни и уменьшение конечно-диастолического давления в ЛЖ по данным эхокардиографии [70].

Показание 5. Нарушения ритма сердца.

Режим дозирования 100–200 мг

Нарушения сердечного ритма – одна из наиболее распространенных причин смертельных исходов у пациентов с ИМ, ИБС и ХСН. При применении β -АБ значительно уменьшается частота жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) и фибрилляции желудочков (ФЖ), а также реже развивается синдром удлинения интервала QT, который предшествует ФЖ.

β -АБ – это одни из самых часто назначаемых ЛС для лечения и профилактики различных нарушений ритма сердца, при этом они не обладают проаритмогенным эффектом. Этот класс препаратов рекомендуется для лечения и профилактики наджелудочковых тахикардий (симптомной синусовой тахикардии, предсердной тахикардии, симптомной рецидивирующей атриовентрикулярной реципрокной тахикардии и др.) [71], фибрилляции и трепетания предсердий [72, 73], а также желудочковых нарушений ритма (желудочковой эктопической активности, при повышенном риске ВСС и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике, для лечения желудочковой экстрасистолии, с целью профилактики желудочковых аритмий) [74].

В нескольких небольших исследованиях была показана эффективность метопролола сукцината CR/XL в плане удержания синусового ритма и профилактики развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) [75, 76], при этом β -АБ могут быть сопоставимы с соталолом [77]. В исследовании MERIT-HF метопролол уменьшал риск появления новых случаев ФП у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ на 48% (95% ДИ 0,37–0,75; $p = 0,0004$) [78]. В этих исследованиях большинство пациентов получали метопролол в дозе 100–200 мг, при этом метопролол был сопоставим по безопасности с контрольной группой. Однако в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП β -АБ рассматривают в первую очередь как главный компонент пульсурежающей терапии при выборе стратегии контроля частоты желудочкового ритма (I, A).

β -АБ часто рассматриваются как препараты первой линии для контроля ЧСС, что связано с лучшим контролем ЧСС этими ЛС. Зачастую β -АБ и дилтиазем/верапамил предпочтительнее дигоксина из-за быстрого начала действия и эффективности при высоком симпатическом тоне. Комбинированная терапия, включающая различные препараты для контроля ЧСС, в первую

очередь дигоксин, должна рассматриваться, если на одном препарате не удается достигнуть целевой ЧСС [72]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2024 г. позиция в отношении β -АБ осталась прежней [73].

Однако в реальной клинической практике мы зачастую наблюдаем, что пациенту для контроля ЧСС при ФП назначают небольшую дозу β -АБ, например метопролола сукцинат 50 мг и дигоксин 0,25 мг. Несмотря на то что такая схема может отвечать поставленной задаче достижения целевых значений ЧСС, использование дигоксина может быть сопряжено с риском серьезных нежелательных явлений, особенно у пациентов с хронической болезнью почек и пожилых пациентов, у которых высокий риск увеличения концентрации дигоксина и развития дигоксиновой интоксикации, при этом высокая плазменная концентрация дигоксина ассоциирована с повышением смертности [72]. В такой ситуации нам представляется более рациональным использовать максимально переносимую дозу метопролола, причем в Европейских клинических рекомендациях 2018 г. допускалось использование метопролола сукцината CR/XL до 400 мг/сут. [73], и только в случае недостижения целевых значений ЧСС на максимально переносимой дозе β -АБ добавление к терапии небольших доз дигоксина (до 0,125 мг).

За амбулаторной консультацией кардиолога обратилась пациентка М., 62 лет, с жалобами на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, слабость и одышку при физической нагрузке. Данные жалобы появились около 4 мес. назад. При осмотре выявлено неритмичное сердцебиение со средней ЧСС 130–140 уд/мин, дефицит пульса на лучевой артерии, АД 140/80 мм рт. ст. Признаков задержки жидкости не было. На ЭКГ: фибрилляция предсердий со средней ЧСС 130 уд/мин. От предложенной экстренной госпитализации для решения вопроса о восстановлении синусового ритма, дообследования и подбора антиаритмической терапии пациентка отказалась в пользу планового стационарного лечения. Первично на амбулаторном этапе была назначена антикоагулянтная терапия апиксабаном, а также пульсурежающая терапия метопролола сукцинатом в дозе 200 мг 1 раз в сутки (утром) наряду с рекомендациями по коррекции образа жизни и необходимости дообследования (ЭхоКГ, анализы крови, мониторинг ЭКГ по Холтеру, УЗИ вен нижних конечностей и органов малого таза). Через 3 недели пациентка пришла на повторный прием. Отмечалось значительное улучшение состояния: сохранялся неправильный ритм сердца, но учащенное сердцебиение не беспокоило, а ритм фибрилляции предсердий по данным повторного мониторинга ЭКГ по Холтеру был со среднесуточной ЧСС 86 уд/мин, увеличилась переносимость физической нагрузки. Таким образом, назначение полноценной терапевтической дозы β -АБ позволило быстро достичь нужного клинического эффекта.

Показание 6. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождаемые тахикардией. Режим дозирования 100–200 мг

Функциональные нарушения сердечной деятельности относятся к одним из проявлений тревожных расстройств. У пациентов может быть чувство тревоги, беспокойства или раздражительность, часто сопровождающееся физическими симптомами, такими как учащенное сердцебиение, повышенное потоотделение, одышка, дрожь или головокружение, некоторые люди испытывают панические атаки [79]. Липофильные β -АБ, проникая через гематоэнцефалический барьер (78% плазменной концентрации метопролола сукцината обнаруживается в ликворе [80]), обладают гипотетической способностью вызывать сонливость, галлюцинации, депрессию или нарушения либидо. Данные побочные явления терапии β -АБ не являются достоверными или часто встречающимися, а также мало изучены. Способность β -АБ к противотревожному действию – основа для достаточно частого назначения этого класса ЛС больным тревожными расстройствами, однако убедительных доказательств их пользы в этой нише нет. Так, в недавно опубликованном метаанализе β -АБ были не лучше плацебо для лечения пациентов с тревожными расстройствами, правда, включенные в метаанализ исследования были небольшими, а многие исследования были вообще исключены из него в связи с высоким риском систематической ошибки [81].

Таким образом, β -АБ влияют на физические симптомы тревоги, но не действуют напрямую на психологические проблемы, при этом уменьшение соматических проявлений может способствовать уменьшению тревожных мыслей, связанных с этими симптомами [82]. Рациональной можно считать ту дозировку β -АБ, на которой удается достичь приемлемого значения ЧСС (по самочувствию) для данного пациента.

Показание 7. Профилактика приступов мигрени. Режим дозирования 100–200 мг

Согласно консенсусу Американского общества головной боли, пациентам у которых мигренозная боль бывает 4 и более дня в месяц или 2 и более дня при значительном снижении трудоспособности, несмотря на обезболивающую терапию, рекомендуется назначение профилактической антимигренозной терапии (триптаны, когнитивно-поведенческая психотерапия и т.д.). Профилактическую терапию также следует рассмотреть у пациентов с нетипичной аурой (гемиплегическая мигрень, мигрень стволовой аурой) и мигренью с осложнениями, например при стойкой ауре, мигренозном инсульте, мигренозном статусе, даже если частота приступов низкая. При этом пропранолол и метопролола сукцинат рассматривают как препараты с доказанной эффективностью в отношении профилактики приступов мигрени [83].

β -АБ снижают частоту приступов мигрени, модулируя возбудимость коры головного мозга от большого

количества зрительных, слуховых и прочих раздражителей, а также уменьшая аномальную обработку информации корой головного мозга. При этом прямого влияния системно вводимого метопролола и других β -АБ на центральные структуры, обрабатывающие боль, включая таламус, ни в здоровой системе, ни в патологической системе у страдающих мигренью не выявлено [84].

Согласно итогам метаанализа по сравнению с плацебо, метопролол в среднем уменьшал приступы мигрени на 0,94 случая в месяц (95% ДИ от -1,4 до -0,46), при этом во всех исследованиях использовали большие дозировки метопролола (100–200 мг) [85], в связи с чем рекомендуется использовать именно такие дозировки.

Литература / References

- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. ПМЖ. 2005;14:932. Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Clinical pharmacology of β -adrenoblockers. Breast cancer. Russian Medical Journal. 2005;14:932 (in Russian).
- Sandberg A, Ragnarsson G, Jonsson UE, Sjögren J. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol—metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33(Suppl):S3-7. DOI: 10.1007/BF00578405
- Sorbets E, Steg PG, Young R. et al. CLARIFY investigators. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2019;40(18):1399-1407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811
- White CM. Prevention of suboptimal beta-blocker treatment in patients with myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1063-72. DOI: 10.1345/aph.18395
- Eriksen-Volnes T, Westheim A, Gullestad L. et al. β -Blocker Doses and Heart Rate in Patients with Heart Failure: Results from the National Norwegian Heart Failure Registry. *Biomed Hub* 2020;5(1):9-18. DOI: 10.1159/000505474
- McGinlay M, Straw S, Byrom-Goulthorp R et al. Suboptimal Dosing of β -Blockers in Chronic Heart Failure: A Missed Opportunity? *J Cardiovasc Nurs* 2022;37(6):589-594. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000847
- Бубнова М.Г. Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL. *КардиоСоматика*. 2022;13(1):51-62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712
- Bubnova M.G. Current guidelines for β -adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL: A review. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):51-62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712 (in Russian).
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн*. 2020;25(3):3786. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 11 (in Russian).
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy686
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480. Erratum in: *J Hypertens*. 2024;42(1):194. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003621
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;ehae178. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178
- Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA*. 1988;259(13):1976-82.
- Luomanmäki K, Inkovaara J, Hartikainen M et al. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(2):296-303. DOI: 10.1097/00005344-199208000-00016
- Morales-Salinas A, Kones R. Concerning the degradation of β -blocker use in the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines. *Eur Heart J* 2019;40(25):2091. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz125
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV. et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148(9):e9-e119.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J* 2020;41(44):4242. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz825
- Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн*. 2020;25(11):4076. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian).
- Ekelund LG, Olsson AG, Orö L, Rössner S. Effects of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent metoprolol in angina pectoris. Subacute study with exercise tests. *Br Heart J* 1976;38(2):155-61. DOI: 10.1136/hrt.38.2.155
- Narahara KA. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris. Betaxolol Investigators Group. *Am J Cardiol*. 1990;65(9):577-82. DOI: 10.1016/0002-9149(90)91033-3
- Frishman WH, Heiman M, Soberman J et al. Comparison of celiprolol and propranolol in stable angina pectoris. Celiprolol International Angina Study Group. *Am J Cardiol* 1991;67(8):665-70. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90518-p
- Arnman K, Rydén L. Comparison of metoprolol and verapamil in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1982;49(4):821-7. DOI: 10.1016/0002-9149(82)91964-6
- Ahuja RC, Sinha N, Kumar RR, Saran RK. Effect of metoprolol and diltiazem on the total ischaemic burden in patients with chronic stable angina: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 1993;41(3):191-9. DOI: 10.1016/0167-5273(93)90115-w
- Ardisino D, Savonitto S, Egstrup K et al. Transient myocardial ischemia during daily life in rest and exertional angina pectoris and comparison of effectiveness of metoprolol versus nifedipine. *Am J Cardiol* 1991;67(11):946-52. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90165-h
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T. et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281(20):1927-36. DOI: 10.1001/jama.281.20.1927
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary

Заключение

Метопролол сукцинат CR/XL – это современное, универсальное и высокотехнологичное ЛС, показывающее клиническую эффективность при различных заболеваниях, что делает его использование особенно важным в условиях коморбидности. В клинических испытаниях метопролола сукцината в терапии различных заболеваний исследователи зачастую применяли полноценные дозы, которые способствовали увеличению эффективности лечения. Более того, в ряде работ использовали режим дозирования, близкий к максимальному, при этом Беталок ЗОК всегда был сопоставим в вопросах безопасности с контрольной группой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

- syndromes. *Eur Heart J* 2024;ehae177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
27. Bassan M. Chronic Stable Angina. *N Engl J Med*. 2016;375(3):292-3. DOI: 10.1056/NEJMc1605394
 28. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 26(10):967-74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
 29. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430
 30. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340-9. DOI: 10.1001/jama.2012.12559
 31. Motivala AA, Parikh V, Roe M et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥ 65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(16):1639-48. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.05.048
 32. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(6):872-81. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073
 33. Zhang H, Yuan X, Zhang H et al. Efficacy of Long-Term β -Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015;131(25):2194-201. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014209
 34. Uusitalo A, Keyriläinen O, Johnsson G. A dose-response study on metoprolol in angina pectoris. *Ann Clin Res* 1981;13(30):54-7
 35. Толпыгина С.Н., Марлевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;5:46-52
 36. Tolpygina SN, Martsevich SY. Efficacy and safety of metoprolol succinate in high doses in patients with stable course of ischemic heart disease. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2008;5:46-52. DOI: 10.20996/1819-6446 (in Russian).
 37. Egstrup K, Gundersen T, Härkönen R et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33(1):S45-9. DOI: 10.1007/BF00578412
 38. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33(Suppl.):S9-14. DOI: 10.1007/BF00578406
 39. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7. DOI: 10.1136/bmj.318.7200.1730
 40. Evans T, Stewart R. Should beta-blockers be recommended after myocardial infarction when left ventricular ejection fraction is normal? *Heart* 2023;109(15):1128-1129. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-322544
 41. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127(10):939-53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
 42. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128(14):1495-503. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653
 43. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M. et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780. DOI: 10.1038/ncomms14780
 44. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2356-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.014
 45. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP et al. EARLY-BAMI Investigators. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23):2705-2715. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.522
 46. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A. et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2093-2104. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.050
 47. Hoedemaker NP, Roolvink V, de Winter RJ et al. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(5):469-477. DOI: 10.1177/2048872619830609.
 48. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J* 2024;45(13):1145. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad870.
 49. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04560-8.
 50. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7
 51. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T et al. CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(8):e0199347. DOI: 10.1371/journal.pone.0199347
 52. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K et al. REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390(15):1372-1381. DOI: 10.1056/NEJMoa2401479
 53. Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention – On Injured Reserve. *N Engl J Med* 2024;390(15):1434-1436. DOI: 10.1056/NEJMoa2402731
 54. Silvain J, Cayla G, Ferrari E et al. ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404204
 55. Закиев В.Д., Воробьева Н.М., Малая И.П., и др. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрийбинг? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):607-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2987
 56. Zakiev VD, Vorobyeva NM, Malaya IP et al. Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):607-613 (in Russian).
 57. Silverman DN, Plante TB, Infeld M et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open* 2019;2(12):e1916598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16598.
 58. Kristensen AMD, Munkhaugen J, Halvorsen S et al. The Danish-Norwegian randomized trial on beta-blocker therapy after myocardial infarction: Design, rationale, and baseline characteristics. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(3):175-183. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad093
 59. Vetrano A, Vetrano D, Pariggiano I. P208 the treatment with beta-blockers after myocardial infarction without reduced ejection fraction (REBOOT) trial. Current status. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl. C):suac012.200. DOI: 10.1093/eurheartj/suac012.200
 60. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04769362>
 61. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05081999>
 62. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology, American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
 63. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
 64. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн*. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.2020
 65. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian).
 66. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2024;83(15):1444-1488. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.12.024
 67. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784-94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006.
 68. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. Erratum in: *Lancet* 2010;376(9757):1988

66. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):11-22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8
67. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al. G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400(10367):1938-1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1
68. Celutkienė J, Čerlinskaitė-Bajorė K, Cotter G et al. Impact of Rapid Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies on Quality of Life: Insights From the STRONG-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2024;17(4):e011221. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011221
69. Smarz K, Tysarowski M, Zaborska B et al. Chronotropic Incompetence Limits Aerobic Exercise Capacity in Patients Taking Beta-Blockers: Real-Life Observation of Consecutive Patients. *Healthcare (Basel)* 2021;9(2):212. DOI: 10.3390/healthcare9020212
70. Palau P, Seller J, Dominguez E et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(21):2042-2056. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.073
71. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2021; 26(5):4484. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4
72. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV et al. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(5):4484. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4 (in Russian).
73. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-547. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa945. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab648
74. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;ehae176. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176
75. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2021;26(7):4600.
76. Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemiuschiy NM et al. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600 (in Russian).
77. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):139-46. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00693-8
78. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;28(11):1351-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl544
79. Capucci A, Botto G, Molon G et al. DAPHNE Study Investigators. The Drug And Pace Health clInical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus beta-blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008; 156(2):373.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.032
80. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Alaf D et al. MERIT-HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(5):539-46. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.01.015
81. Tuma AH, Maser JD (Eds.). (1985). *Anxiety and the Anxiety Disorders* (1st ed.). Routledge.
82. Инструкция по медицинскому применению препарата Беталок ЗОК. Instructions for the medical use of the drug Betalok ZOK (in Russian).
83. Archer C, Wiles N, Kessler D et al. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2024;368:90-99. DOI: 10.1016/j.jad.2024.09.068
84. MacCormack JK, Armstrong-Carter EL, Gaudier-Diaz MM et al. β -Adrenergic Contributions to Emotion and Physiology During an Acute Psychosocial Stressor. *Psychosom Med* 2021 Nov-Dec 01;83(9):959-968. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001009
85. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61(7):1021-1039. DOI: 10.1111/head.14153
86. Hebestreit JM, May A. The enigma of site of action of migraine preventives: no effect of metoprolol on trigeminal pain processing in patients and healthy controls. *J Headache Pain* 2017;18(1):116. DOI: 10.1186/s10194-017-0827-x
87. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10(7):e0130733. DOI: 10.1371/journal.pone.0130733

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Скотников Антон Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: skotnikov_a_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8856-3638

Закиев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГАОУ ВО «РНИИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4027-3727

Гвоздева Анна Дмитриевна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, ГКБ им. И.В. Давыдовского. ORCID: 0000-0002-5684-9842

Лазарева Вера Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет». ORCID: 0009-0003-4024-3285

Поступила в редакцию: 15.10.2024

Поступила после рецензирования: 17.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anton S. Skotnikov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University E-mail: skotnikov_a_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8856-3638

Vadim D. Zakiev – Res. Assist., Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4027-3727

Anna D. Gvozdeva – Cand. Sci. (Med.), Doctor of functional diagnostics, Davydovsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5684-9842

Vera V. Lazareva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian State Social University. ORCID: 0009-0003-4024-3285

Received: 15.10.2024

Revised: 17.10.2024

Accepted: 17.10.2024



Роль снижения инотропной функции миокарда в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

А.И. Тарзиманова¹, Л.А. Пономарева^{1✉}, Е.Н. Попова¹, А.А. Чинова², А.Б. Пономарев¹, В.И. Подзолков¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

✉liubaponomareva18@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является конечным итогом поражения сердечно-сосудистой системы и тяжело поддается лечению. Согласно эпидемиологическим исследованиям, увеличивается распространенность тяжелых фенотипов ХСН. До настоящего времени не определены предикторы неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

Цель. Оценить прогностическое значение снижения инотропной функции миокарда в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента, которые были разделены на две группы: с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* (I группа), и с пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (II группа). Всем пациентам проведены рутинное общеклиническое обследование, определение уровня NT-proBNP, трансторакальная эхокардиография, электрокардиография, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга.

Результаты. Сердечно-сосудистые осложнения возникали достоверно чаще у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, чем у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus*. Снижение фракции выброса левого желудочка <40% ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания и большим числом сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,833, 95% ДИ 1,188–3,400; $p < 0,05$).

Выводы. Пациенты с ХСН и *P. aeruginosa*-ассоциированной пневмонией в большей степени подвержены риску развития сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с пневмонией, вызванной *S. aureus*. Сниженная инотропная функция миокарда – достоверный предиктор сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*.

Для цитирования: Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Чинова А.А., Пономарев А.Б., Подзолков В.И. Роль снижения инотропной функции миокарда в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 64–68. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00497

The role of decreased myocardial inotropic function in the development of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure and pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Aida I. Tarzimanova¹, Liubov A. Ponomareva^{1✉}, Elena N. Popova¹, Alina A. Chinova², Andrey B. Ponomarev¹, Valery I. Podzolkov¹

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

² Moscow City Clinical Hospital № 52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

✉liubaponomareva18@yandex.ru

Abstract

Background. Chronic heart failure (CHF) is the final result of cardiovascular diseases and is difficult to treat. According to epidemiological studies, the prevalence of severe CHF phenotypes is increasing. To date, predictors of poor prognosis in patients with CHF and pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) have not been determined.

Objective. To assess the role of decreased myocardial inotropic function as a predictor of adverse cardiovascular complications in patients with CHF and pneumonia caused by *P. aeruginosa*.

Materials and methods. The study included 92 patients who were divided into a group of patients with pneumonia caused by *P. aeruginosa* (Group I) and a group of patients with pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (Group II). All patients underwent routine general clinical examination, determination of NT-proBNP level, transthoracic echocardiography, electrocardiography, Doppler ultrasound of the deep veins of the lower extremities, chest and head CT scan.

Results. Cardiovascular complications occurred significantly more often in patients with CHF and pneumonia caused by *P. aeruginosa* than in patients with CHF and pneumonia caused by *S. aureus*. A decrease in left ventricular ejection fraction <40% was associated with a more severe course of the disease and a greater number of cardiovascular complications (OR 1.833, 95% CI 1.188–3.400; $p < 0.05$).

Conclusions. Patients with CHF and *P. aeruginosa*-associated pneumonia are at greater risk of developing cardiovascular complications than patients with pneumonia caused by *S. aureus*. Reduced inotropic myocardial function is a reliable predictor of cardiovascular complications.

Keywords: heart failure, pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*.

For citation: Tarzimanova A.I., Ponomareva L.A., Popova E.N., Chinova A.A., Ponomarev A.B., Podzolkov V.I. The role of decreased myocardial inotropic function in the development of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure and pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 64–68 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00497

Введение

Ежегодно сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной смерти 17,9 миллиона человек во всем мире, что составляет 32% от общего числа летальных исходов [1]. Большой вклад в сердечно-сосудистую смертность вносит хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2].

Значительный рост заболеваемости ХСН в последние десятилетия свидетельствует о ее высокой социальной значимости. Годовой экономический ущерб, обусловленный ХСН, оценивается в размере 81,86 миллиарда рублей, из которых 73,6% составляют затраты на частые госпитализации. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) медицинские затраты на 56% выше, чем у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [3].

Несмотря на достижения в разработке новых методов диагностики и лечения, внедрение вакцинопрофилактики, заболеваемость пневмонией у больных с ХСН и ассоциированная с ней смертность остаются очень высокими. Процент летального исхода составляет 3% в первые сутки госпитализации, 23% – через 30 дней пребывания в стационаре и 31% через 1 год после выписки [4]. Основной причиной смерти пациентов данной группы становятся сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [5].

Наиболее плохой прогноз имеют пациенты с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), распространенность которой составляет 7,1–7,3% в общетерапевтических стационарах и достигает 23% в отделениях интенсивной терапии. Способность быстро адаптироваться позволяет *P. aeruginosa* вызывать широкий спектр инфекций у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и быть основной причиной внутрибольничных инфекций в мире. Серьезную проблему представляют штаммы *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью. По данным D. Reynolds и соавт. (2021), среди изолятов *P. aeruginosa*, полученных от пациентов отделения интенсивной терапии, к карбапенемам были устойчивы 26,3%, к цефалоспорином широкого спектра действия – 26,5%, к фторхинолонам – 27,1%, устойчивость к трем и более антибактериальным препаратам была выявлена у 18,6% [6].

До настоящего времени не проводилось клинических исследований по изучению роли снижения инотропной функции миокарда в развитии ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Цель исследования: оценить прогностическое значение снижения инотропной функции миокарда в развитии ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Из 12 632 (100%) пациентов, госпитализированных с января 2016 г. по февраль 2024 г. в Университетскую клиническую больницу №4 (УКБ №4), в ретроспективное исследование были включены 92 (0,7%) больных с ХСН и верифицированным диагнозом внутрибольничной бактериальной пневмонии. Возраст пациентов – от 48 до 74 лет (средний возраст 62±12 лет).

На основании микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа пациенты были разделены на 2 группы: в I группу (основная группа) был включен 51 больной с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, во II группу (группа сравнения) – 41 пациент с ХСН и пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

Критерием включения пациентов в исследование было наличие ХСН с промежуточной или сниженной ФВ ЛЖ и подтвержденного диагноза пневмония по данным КТ органов грудной клетки. Верификацию ХСН проводили на основании повышения уровня NT-proBNP более 125 пг/мл и данных эхокардиографии – снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%, – что соответствует критериям диагноза ХСН в современных клинических рекомендациях [7].

Критерием невключения в исследование было наличие РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки методом ПЦР, признаков ОРВИ, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая патология печени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность.

За время пребывания в стационаре были оценены следующие конечные точки: смерть от ССО, острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз вен нижних конечностей. Средняя продолжительность госпитализации составила 20±2,3 дня.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека и было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 23-22 от 17.11.2022. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы jamovi версии 2.0.1 для операционной системы macOS BigSur версии 11.5.2. Для представления количественных данных использовали медиану с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1:Q3]). Представление качественных данных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений <5), критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений 6–9) и критерий χ^2 Пирсона (при частоте ожидаемых явлений >10). Для всех критериев использован уровень статистической значимости 5%, статистические раз-

личия признавались значимыми при $p < 0,05$. Однофакторный регрессионный логистический анализ применяли с целью определения прогностического маркера развития событий. Корреляционный анализ данных исследования проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoftInc, США).

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек (ХБП), тяжести и лекарственной терапии ХСН (табл. 1).

Сердечно-сосудистые осложнения возникали достоверно чаще у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, чем у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *S. Aureus*, – 20 (39%) и 7 (17%) больных соответственно ($p < 0,05$). Распределение осложнений в I группе представлено на рис. 1.

При проведении трансторакальной эхокардиографии было выявлено, что средние значения ФВ ЛЖ у боль-

ных I группы были несколько ниже, чем у пациентов II группы, – 43 [39,0; 48] и 46 [40; 49] (табл. 2).

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, было достоверно выше – 33,5 [28,0; 40,0] мм рт. ст., чем в группе с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus*, – 28,5 [22,0; 41,0] ($p < 0,05$).

20 (39%) больных I группы и 2 (4,8%) пациента II группы имели значения ФВ ЛЖ менее 40%. Развитие ССО возникало достоверно чаще у больных ХСН с низким значением ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов I группы ССО возникали у 15 (75%) больных со значением ФВ ЛЖ менее 40% и у 5 (16%) со значением ФВ ЛЖ от 40 до 50% ($p < 0,05$), что иллюстрирует рис. 2.

Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона в крови был достоверно выше у больных I группы, чем второй, и составил 900 пг/мл и 600 пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

По итогам однофакторного регрессионного анализа в I группе было установлено, что снижение ФВ ЛЖ менее 40% является независимым фактором риска развития

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p-value
Количество пациентов, n (%)	51 (100%)	41 (100%)	–
Возраст, лет	62 [48,0; 71,0]	65 [48,0; 74,0]	0,368
Мужчины, n (%)	26 (51%)	26 (63%)	0,232
Женщины, n (%)	25 (49%)	15 (36%)	0,232
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (67%)	26 (63%)	0,750
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	40 (78%)	31 (76%)	0,821
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (20%)	6 (15%)	0,535
Сахарный диабет, n (%)	6 (12%)	10 (24%)	0,114
Ожирение, n (%)	31 (60%)	30 (73%)	0,194
ХБП, n (%)	20 (39%)	21 (51%)	0,252
Ингибиторы АПФ	28 (55%)	20 (50%)	0,634
БРА	13 (25%)	9 (22%)	0,737
β-блокаторы	45 (88%)	35 (85%)	0,675
Петлевые диуретики	20 (40%)	19 (46%)	0,565
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	37 (72%)	28 (69%)	0,754
Антикоагулянты	23 (46%)	23 (58%)	0,255
Селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	5,1 (10%)	4,92 (12%)	0,760
Антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина	7 (13%)	6 (14,6%)	0,825

Рис. 1. Распределение сердечно-сосудистых осложнений в I группе (%).
Fig. 1. Distribution of cardiovascular events in group I (%).

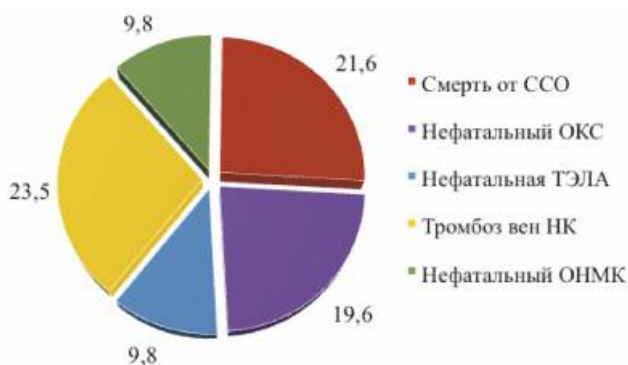


Рис. 2. Развитие ССО у больных I и II группы при различных значениях ФВ ЛЖ.
Fig. 2. CVE development in patients of groups I and II with various LVEF values.

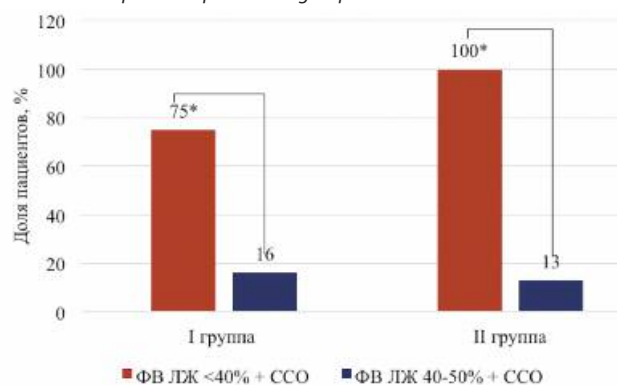


Таблица 2. Показатели эхокардиографии у пациентов в исследуемых группах
Table 2. Echocardiography indicators in patients of the studied groups

Показатель	I группа	II группа	p-value
Фракция выброса ЛЖ, %	43 [39,0; 48]	46 [40; 49]	0,283
ТМЖП, мм	10,0 [8,0; 12,0]	10,0 [8,0; 11,3]	0,918
ТЗСЛЖ, мм	10,0 [8,0; 12,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,587
КДО ЛЖ, мл	117 [88,5; 156]	98 [90,5; 148]	0,635
КСО ЛЖ, мл	56,5 [33,8; 90,3]	43 [35,0; 60,0]	0,392
V ЛП, мл	66,0 [50,0; 78,3]	56 [48,0; 60,0]	0,255
СДЛА, мм рт. ст.	33,5 [28,0;40,0]	28,5 [22,0; 41,0]	0,044

Рис. 3. Среднее значение мозгового натрийуретического пептида в исследуемых группах.
Fig. 3. Average brain natriuretic peptide level in the studied groups.

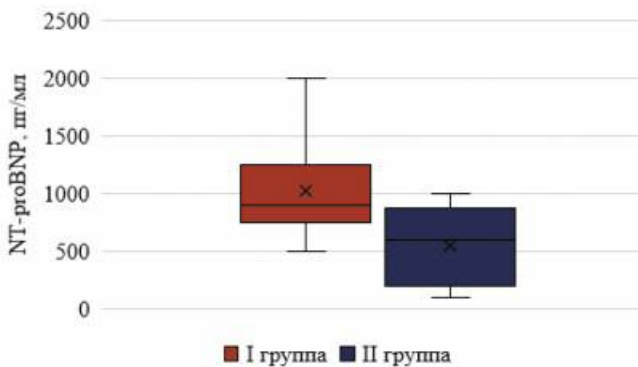


Рис. 4. Однофакторный регрессионный анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*.
Fig. 4. Univariate regression analysis of the risk of cardiovascular events associated with pneumonia caused by *P. aeruginosa*.

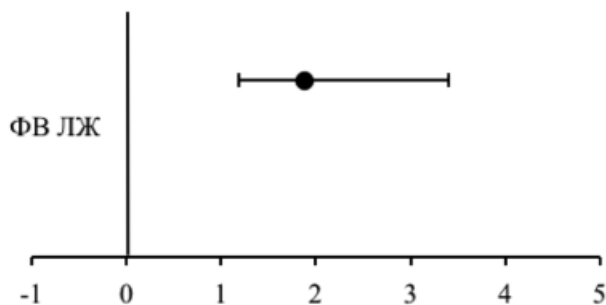
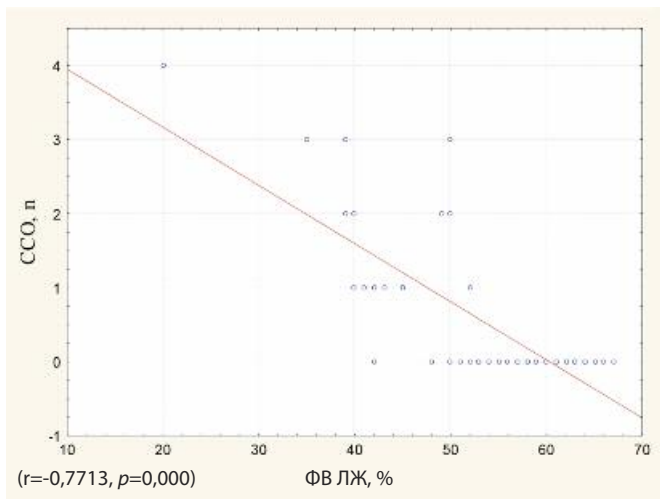


Рис. 5. Корреляционная зависимость между ФВ ЛЖ и количеством ССО у пациентов I группы.
Fig. 5. Correlation between LVEF and the number of CVDs in patients of group I.



ССО у пациентов с ХСН и внутрибольничной пневмонией (ОР 1,833, 95% ДИ 1,188–3,400 ($p < 0,05$)) (рис. 4).

Была выявлена высокая отрицательная корреляция между ФВ ЛЖ и количеством ССО ($r = -0,7713$, $p = 0,000$) (рис. 5).

Обсуждение

В нашей работе было показано, что большой вклад в развитие летального исхода и нефатальных ССО у пациентов с ХСН вносит систолическая дисфункция миокарда. По итогам однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что снижение ФВ ЛЖ менее 40% является значимым предиктором развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

В исследовании L. Shen и соавт. (2021) было показано, что возникновение пневмонии у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (PARADIGM-HF) ассоциировано с 5-кратным увеличением риска смерти от любых причин, смерти от ССО и госпитализации по причине декомпенсации ХСН. При этом частота развития летального исхода составила 7,4 на 100 пациенто-лет у больных с ХСН без пневмонии и 39,5 – у больных с ХСН с пневмонией (ОР 4,34; 95% ДИ 3,73–5,05). В то же время у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (PARAGON-HF) аналогичный показатель составил 4,2 и 21,2 (ОР 3,76; 95% ДИ 3,09–4,58), что указывает на меньшее количество случаев заболевания пневмонией у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [8].

В проспективном обсервационном исследовании M. Drozd и соавт. (2020), включавшем 711 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, было продемонстрировано, что причиной первичной госпитализации у 25% пациентов стала респираторная инфекция [9]. Авторы доказали, что больные с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ более подвержены респираторным инфекциям, чем пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ. Наличие застойных явлений в малом круге кровообращения способствует более быстрому развитию пневмонии, имеет большую степень поражения легочной ткани и протекает с тяжелой дыхательной недостаточностью.

ХСН предрасполагает к развитию тяжелой пневмонии по нескольким причинам. Во-первых, диффузное наполнение альвеол может мешать нормальным физиологическим механизмам, действующим в жидкости альвеолярной выстилки на границе обмена воздухом и легочной тканью (включая эффективные опсоныны и макрофаги), затрудняя микробный клиренс и увеличи-

вая риск бактериальной инфекции. Кроме того, пневмония может вызвать или усугубить сердечную недостаточность и кардиогенный отек легких, поскольку сердечный выброс не соответствует потребностям во время инфекции, что увеличивает риск госпитализации с пневмонией [10].

Литература / References

1. Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С. и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4278. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4278 Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS. et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4278. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4278 (in Russian).
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 (in Russian).
3. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4490 Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4490 (in Russian).
4. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018 Nov;18(11):1191-1210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4

Заключение

Уменьшение ФВ ЛЖ менее 40% в 2 раза увеличивало риск развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, обусловленной *P. aeruginosa* (ОР 1,833; 95% ДИ 1,188–3,400, $p < 0,05$).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Пономарева Любовь Андреевна – ассистент каф. факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Чинова Алина Александровна – врач-терапевт, ГБУ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: tchinova.lina2012@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3720-451X

Пономарев Андрей Борисович – канд. мед. наук, доц. института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: enpab19@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1052-4620

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Поступила в редакцию: 02.09.2024

Поступила после рецензирования: 09.09.2024

Принята к публикации: 12.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aida I. Tarzimanova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Liubov A. Ponomareva – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

Elena N. Popova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Alina A. Chinova – Physician, Moscow City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. E-mail: tchinova.lina2012@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3720-451X

Andrey B. Ponomarev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: enpab19@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1052-4620

Valery I. Podzolkov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Received: 02.09.2024

Revised: 09.09.2024

Accepted: 12.09.2024

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2}



Базовая информация по препарату Леркамен® от 01.08.2024

Международное непатентованное наименование: лерканидипин, в дозе 10 мг и 20 мг.

Показания к применению: препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов.

Режим дозирования: рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или ½ таблетки препарата Леркамен® 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлоротиазид) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл).

Способ применения: внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Противопоказания: гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен® 10 и Леркамен® 20.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Rullope LM; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press. 2002;11(2):95-100. doi: 10.1080/08037050211265. PMID: 12035878. 2. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03000-5. PMID: 12441211.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-05-2024-v01-print. Одобрено: 18.09.2024. РЕКЛАМА
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Леркамен® 10



Леркамен® 20



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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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



Персонализация терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: клинический случай

О.Д. Остроумова^{1,2✉}, А.И. Кочетков¹, С.В. Литвинова¹, Т.В. Филиппова¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 65 лет с впервые диагностированной фибрилляции предсердий (ФП). Причиной обращения пациента к кардиологу послужил впервые возникший пароксизм ФП, который был купирован медикаментозно в стационаре (пропафенон в дозе 1,5 мг/кг внутривенно в течение 10 мин). Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертензией и ожирением 1-й степени, ранее перенес желудочно-кишечное кровотечение. По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлен хронический хеликобактерный эрозивный активный выраженный гастрит. В ходе консультации пациенту была рекомендована антикоагулянтная терапия (апиксабан 5 мг 2 раза в сутки), гастроэнтеропротективная терапия (ребамипид 100 мг 3 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки), антиаритмическая терапия (пропафенон 150 мг 3 раза) и эрадикационная терапия *H. pylori* (кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки). На примере конкретного клинического случая в статье обсуждаются современные подходы к повышению безопасности антикоагулянтной терапии и выбору стратегии контроля ритма у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, гастропротективная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, ингибиторы протонной помпы, ребамипид, антиаритмическая терапия, антиаритмические препараты, пропафенон.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Литвинова С.В., Филиппова Т.В. Персонализация терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 70–77. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00498

Personalization of therapy in patients with atrial fibrillation: a case report

O.D. Ostroumova^{1,2✉}, A.I. Kochetkov¹, S.V. Litvinova¹, T.V. Filippova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

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

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

A clinical case of a 65-year-old man with newly diagnosed AF is presented. The patient consulted a cardiologist because of a first-time paroxysm of atrial fibrillation (AF), which was stopped with medication in hospital (propafenone at a dose of 1.5 mg/kg intravenously for 10 minutes). It is known from the anamnesis that the patient suffers from arterial hypertension and stage I obesity, and previously suffered from gastric bleeding. According to esophagogastroduodenoscopy, chronic Helicobacter erosive active severe gastritis was detected. During the consultation, the patient was recommended anticoagulant therapy (apixaban 5 mg × 2 times a day), gastroenteroprotective therapy (rebamipide 100 mg × 3 times a day + rabeprazole 20 mg 2 times a day), antiarrhythmic therapy (propafenone 150 mg × 3 times) and *H. pylori* eradication therapy (clarithromycin 500 mg × 2 times a day, amoxicillin 1000 mg × 2 times a day). Using a specific clinical case as an example, the article discusses modern approaches to improving the safety of anticoagulant therapy and choosing a rhythm control strategy in patients with AF.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, gastroprotective therapy, gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors, rebamipide, antiarrhythmic therapy, antiarrhythmic drugs, propafenone.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Litvinova S.V., Filippova T.V. Personalization of therapy in patients with atrial fibrillation: a case report. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 70–77 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00498

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых часто встречаемых аритмий, ее распространенность достигает 2% у населения в целом и 15% у лиц старше 80 лет [1]. ФП ассоциирована с ухудшением качества жизни, возрастанием количества госпитализаций и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Так, риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП в среднем возрастает в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин даже с учетом оптимальной, по современным представлениям, терапии [3].

Пациентам с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений в абсолютном большинстве случаев необходим прием антикоагулянтов [1]. Однако данная терапия сопровождается повышенным риском кровотечений, среди которых наиболее опасны желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) [4]. Поэтому важная составляющая в ведении данных пациентов – назначение эффективной гастроэнтеропротективной терапии. Однако выбор оптимального лекарственного средства/оптимальной схемы фармакотерапии для надежной защиты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) требует уточнения.

Еще один активно изучаемый вопрос – персонализация антиаритмической терапии, поскольку пароксизмы ФП существенно снижают трудоспособность и качество жизни пациентов [5, 6].

Клинический случай

Пациент Л., 65 лет, 4 сентября 2023 г. обратился к кардиологу в поликлинике по месту жительства. Причиной обращения послужил возникший сутки назад впервые в жизни пациента пароксизм ФП, который был купирован медикаментозно в стационаре. На момент осмотра мужчина жалоб активно не предъявлял.

Из анамнеза заболевания известно, что 1 сентября 2023 г. у пациента внезапно во время работы возникло ощущение очень частого и неровного биения сердца, сопровождаемое слабостью и потливостью. Данный приступ продолжался около 15–20 мин и закончился самостоятельно. За медицинской помощью не обращался. Однако уже 3 сентября 2023 г. у пациента вновь внезапно появилось ощущение выраженного сердцебиения, которое самостоятельно не купировалось на протяжении часа, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) была диагностирована тахисистолическая форма ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 93–134 в минуту без электрокардиографических и клинических признаков нестабильности гемодинамики. Бригада скорой медицинской помощи провела пульсурежающую (бисопролол 5 мг) и антикоагулянтную (гепарин натрия п/к) терапию с последующей госпитализацией в стационар.

В приемном отделении стационара пациенту выполнена эхокардиография: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 61%, незначительная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ – иММЛЖ) – 50,2 г/м², толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см, полости сердца не расширены, митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 27 мм рт. ст.

В отделении интенсивной терапии стационара посредством медикаментозной кардиоверсии пропранололом (Пропанорм® в дозе 1,5 мг/кг внутривенно в течение 10 мин) восстановлен синусовый ритм. В дальнейшем пациент находился под наблюдением кардиолога в стационаре – срывов синусового ритма и нежелательных лекарственных реакций не возникало. От дальнейшего пребывания в стационаре пациент отказался. Направлен к кардиологу в поликлинику по месту жительства для продолжения терапии с рекомендациями в виде приема апиксабана 5 мг 2 раза в сутки и пропранолола 150 мг 3 раза в сутки.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония III стадии, контролируемая артериальная гипертония, очень высокий риск ССО (риск 4). Пациент принимает телмисартан 80 мг и индапамид (Индап®) 2,5 мг, при самоизмерении артериальное давление (АД) на уровне 125–128/75 мм рт. ст. Ожирение I степени. В возрасте 39 лет перенес желудочное кровотечение. Согласно представленной документации, по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), источником стала эрозия в области малой кривизны желудка, а вероятной причиной – бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в связи с головными болями. В последующем был консультирован неврологом с подбором терапии мигрени с положительным эффектом. Вместе с тем в настоящее время изредка принимает НПВП при выраженных головных болях. Хронический гастрит в анамнезе; курсами принимает омега-3.

Анамнез жизни: работает водителем такси. Курит около 40 лет, по 1 пачке в день, два-три раза в месяц по выходным употребляет алкоголь (со слов пациента, пиво, не более 1 бутылки). Питается несбалансированно, часто фастфудом. Аллергоанамнез: не отягощен.

Результаты физикального осмотра: состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 31,2 кг/м², окружность талии – 113 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий – 16 в минуту. Пульс 76 уд/мин, ритмичный. Офисное АД 127/78 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю ре-

Коагулограмма Coagulation testing			
Параметр	Значение	Единица измерения	Норма
Протромбиновая активность	81	%	70–120
Протромбиновое время	10,3	s	9,4–12,5
МНО	1,1	Ratio	0,7–1,2
АЧТВ	35,9	s	25,4–36,9
АЧТВ (Ratio)	1,17	Ratio	0,8–1,2
Фибриноген	4,71	g/L	2,38–4,98
Тромбиновое время	22,4	s	15,8–24,9
Антитромбин III	79,4	%	75–125

МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

берной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимическое исследование крови: креатинин – 98 мкмоль/л, глюкоза натощак – 5,7 ммоль/л, общий холестерин – 5,8 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,0 ммоль/л, мочевая кислота – 389 мкмоль/л, натрий – 138 ммоль/л, калий – 4,7 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 26 Ед/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 69 мл/мин/1,73 м². Клиренс креатинина 94 мл/мин. Коагулограмма – без особенностей (таблица).

Результаты инструментальных методов исследования

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 77 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Неспецифические изменения в миокарде.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый. Пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий не зарегистрировано. Выявлено 129 одиночных суправентрикулярных экстрасистол и 94 мономорфных одиночных желудочковых экстрасистол. Диагностически значимых пауз не обнаружено. Отклонений сегмента ST не зафиксировано. Продолжительность интервалов PQ и QT в пределах нормальных значений.

Суточное мониторирование АД: артериальная гипертензия не выявлена.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Заключение: хронический гастрит с очаговой атрофией слизистой и наличием единичных эрозий, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс. Косвенные признаки заболевания панкреатобилиарной зоны. Данные исследования биоптатов: фрагменты слизистой оболочки желудка из краев хронической эрозии с фовеолярной гиперплазией, хроническим воспалением умеренной активности. *Helicobacter pylori* +. Заключение: хронический хеликобактерный эрозивный активный выраженный гастрит.

При стратификации риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc сумма баллов = 2, при оценке геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED сумма баллов = 2.

Гастропротективная терапия

В качестве профилактики тромбоэмболических осложнений (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc = 2) пациенту был назначен постоянный прием оральных антикоагулянтов (апиксабана 5 мг 2 раза в сутки). Риск по шкале HAS-BLED составил 2 балла, что подтверждает умеренный риск геморрагических осложнений в ходе антикоагулянтной терапии.

Однако необходимо помнить, что прием антитромботической терапии (антикоагулянтной и/или антиагре-

гантной) ассоциирован с повышенным риском геморрагических осложнений, в том числе ЖКК [7–9]. Так, например, увеличение риска ЖКК отмечалось на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе до 100 мг в сутки (относительный риск – ОР – 2,7; 95% доверительный интервал – ДИ – 2,0–3,6), клопидогреля/тиклопидина (ОР 2,8; 95% ДИ 1,9–4,2) и антикоагулянтов (ОР 2,8; 95% ДИ 2,1–3,7) [8, 10]. Согласно результатам метаанализа, включавшего 43 рандомизированных контролируемых исследования (151 578 пациентов), в течение периода наблюдения (от 3 нед до 31 мес) назначение прямых оральных антикоагулянтов сопровождалось ЖКК в 1,5% случаев: для апиксабана ОР составил 23 (95% ДИ 0,56–2,73), для дабигатрана – 1,58 (95% ДИ 1,29–1,93), для эдоксабана – 0,31 (95% ДИ 0,01–7,69), для ривароксабана – 1,48 (95% ДИ 1,21–1,82) [11]. Причем большая часть (89%) от всех случаев ЖКК являлись большими ЖКК, т.е. вели к снижению уровня гемоглобина на 20 г/л и более в течение 24 ч, требовали гемотрансфузии ≥ 2 единиц эритроцитарной массы, хирургического вмешательства или приводили к смертельному исходу [11].

В Российской Федерации в 2021–2022 гг. проведено фармакоэпидемиологическое многоцентровое кросс-секционное клиническое исследование [12], посвященное оценке частоты и структуры назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные коагулянты (ПОАК). В исследовании ретроспективно проанализированы данные 662 пациентов, находившихся на терапии ПОАК и проходивших обследование в различных научных центрах и лечебно-профилактических учреждениях России (26 научных центров в 15 городах, 13 амбулаторных центров и 13 стационаров). Среди них 408 (61,6%) имели различные заболевания ЖКТ. Наиболее распространены были заболевания желудка (54,8%), пищевода (33,8%), кишечника (32,2%), желчного пузыря и желчевыводящих путей (21,6%). Заболевания печени отмечались у 10,7% больных, а патология поджелудочной железы – у 8,0%. ЖКК в анамнезе отмечались у 1,2% пациентов, при этом высокий риск кровотечений из ЖКТ имели 38,4% пациентов [12]. Гастропротективная терапия была назначена 378 (57,1%) пациентам, включенным в исследование: монотерапия – 50,9%, комбинированная терапия – 6,2%. Самыми часто назначаемыми гастропротективными препаратами были ингибиторы протонной помпы (ИПП) – в назначениях они встречались в 80,2% случаев, на втором месте по частоте встречаемости был ребамипид – 27,8%. [13]. Среди пациентов с высоким риском кровотечений из ЖКТ только 47,6% больных получали гастропротективную терапию, им наиболее часто назначали ИПП (85,9%), из них омепразол встречался чаще всего (69,2%), на втором месте находился ребамипид (25,6%). Среди пациентов с ЖКК в анамнезе гастропротективная терапия также была назначена не всем – 37,5% пациентов не получали гастропротекторы [13].

Согласно результатам исследования, основной стратегией гастропротекции среди пациентов, принимающих ПОАК, является назначение ИПП в монотерапии. Роль терапии ИПП для первичной гастропротекции у пациентов, принимающих антикоагулянты, изучали лишь в единичных исследованиях. Так, в ретроспективном когортном исследовании среди 1 643 123 пациентов, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами (ОАК, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, варфарин), авторы изучили частоту госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ [14]. Результаты данного исследования свидетельствуют, что для каждого антикоагулянта частота госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ была ниже среди пациентов, получавших сопутствующую терапию ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ: 0,62–0,69) [14].

Однако необходимо учитывать, что ИПП оказывают действие лишь на уровне верхних отделов ЖКТ и не защищают его нижние отделы. Так, например, терапия ИПП среди пациентов, принимающих НПВП, снижает риски нежелательных явлений в верхних отделах ЖКТ и ассоциирована с увеличением частоты поражений нижних отделов ЖКТ [15, 16]. Следовательно, применение ИПП считается независимым фактором риска развития НПВП-индуцированных энтеропатий [16].

По итогам обследования больных с применением капсульной эндоскопии, повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, а затрагивает и слизистую оболочку тонкой и толстой кишки и приводит к увеличению риска ЖКК, в том числе из нижних отделов [17–20].

Помимо этого, есть данные, что длительное применение ИПП ассоциировано с множеством нежелательных лекарственных реакций, к ним относятся повышенный риск заболевания почек (10–20%), деменции (4–80%), переломов костей (30–400%), инфекций (до 600%), дисбиоза (200–800%) дефицита микроэлементов (60–70%) и злокачественных новообразований ЖКТ [21, 22].

Таким образом, пациентам с высоким риском развития ЖКК, принимающим ПОАК в качестве гастропротекции, необходим препарат, обладающий протекцией на всем протяжении ЖКТ. На российском рынке доступно лекарственное средство ребамипид (препарат Ребагит, «ПРО. МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия), обладающее комплексными протективными эффектами на всем протяжении ЖКТ. Ребамипид оказывает защитный эффект на слизистую оболочку ЖКТ за счет регуляции уровня простагландинов, восстановления физиологической продукции слизи и плотных контактов, а также ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в комплексе ведет к устранению синдрома повышенной проницаемости слизистых оболочек, благодаря чему он поддерживает нормальную барьерную функцию стенки кишечника [23].

В 2021 г. опубликован Российский междисциплинарный Консенсус экспертов по снижению риска ЖКК у

пациентов, получающих ПОАК, разработанный Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), Национальным обществом профилактической кардиологии [7]. В документе подчеркивается необходимость назначения гастропротективной терапии пациентам, принимающим антикоагулянты, включая ПОАК, в особенности с наличием ЖКК в анамнезе, язвенного поражения ЖКТ и с высоким риском ЖКК [7].

В настоящее время нет единого понятия «высокий риск ЖКК», однако эксперты понимают под этим наличие у пациента ряда факторов, увеличивающих риск развития ЖКК. К ним относятся язвенная болезнь или ЖКК в анамнезе; хроническое использование НПВП или глюкокортикостероидов и минимум два из следующих признаков: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), хроническое употребление алкоголя [7]. Таким образом, пациент из представленного клинического случая имел высокий риск ЖКК (ЖКК в анамнезе, возраст ≥ 65 лет, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *H. Pylori*), что подчеркивает необходимость назначения эффективной гастропротективной терапии.

В качестве медикаментозной терапии эксперты рекомендуют назначение ИПП в сочетании с ребамипидом (препарат Ребагит®, Промед Прага ЦС, Чехия) как минимум в течение 3 месяцев [7]. Далее ИПП можно с течением времени переводить в режим поддерживающей дозы и далее по требованию. При этом подчеркивается необходимость назначения ребамипида на всем протяжении приема ПОАК терапии [7]. Также эксперты отмечают, что апиксабан является препаратом выбора среди ОАК с точки зрения минимизации риска кровотечений [7].

С другой стороны, пациенту необходима модификация факторов риска ЖКК, а именно назначение эффективной эрадикационной терапии *H. Pylori*. Стандартная эрадикационная терапия включает назначение ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки внутрь) в течение 14 дней [24]. Однако последние данные крупных исследований и метаанализов свидетельствуют о прогрессивном снижении эффективности стандартных схем эрадикации вследствие роста антибиотикорезистентности [25–28]. В среднем частота неэффективного лечения при использовании стандартной комбинации составляет примерно 20–30% [29]. И в клинических рекомендациях по лечению гастрита и дуоденита в качестве меры повышения эффективности антигеликобактерного лечения рекомендовано добавление ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в схемы эрадикации [24].

Терапия, направленная на профилактику рецидивов ФП

Для лечения пациентов с ФП рекомендованы две альтернативные терапевтические стратегии: 1) снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняю-

щейся ФП, так называемый контроль ЧСС, предполагающий применение ритмурежающих лекарственных средств и воздержание от собственно противоаритмического лечения; 2) восстановление (при необходимости) и как можно более длительное сохранение синусового ритма средствами лекарственного противоаритмического лечения (антиаритмические препараты), так называемый контроль ритма сердца [1].

Выбор стратегии лечения ФП всегда индивидуален и зависит от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний и переносимости различных групп препаратов, немаловажную роль играет предпочтение пациента [1].

В ранее проведенных крупных исследованиях AF Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) (n=4060) и RAtе Control versus Electrical cardioversion for atrial fibrillation (RACE) (n=522) не установлено существенных различий между стратегиями контроля ЧСС и контроля ритма при сравнении показателей смертности от всех причин и ССО [30, 31]. Однако при субанализе исследования AFFIRM выявлено, что наличие синусового ритма ассоциировано со снижением риска летального исхода на 47% ($p < 0,0001$), и в то же время применение антиаритмических препаратов (ААП), чаще всего амиодарона, для поддержания синусового ритма ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятных событий [32].

Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании The Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST-AFNET 4) [33] показано, что терапия для контроля ритма, начатая после постановки диагноза ФП, может снизить риск неблагоприятных исходов по сравнению с современной практикой отсроченного перехода к стратегии контроля ритма [33]. В это исследование были включены 2789 пациентов с недавно диагностированной ФП (медиана времени после постановки диагноза ФП составляла 36 дней). Пациенты в группе раннего контроля ритма получали ААП (87% случаев) или им проводили катетерную абляцию (КА) ФП (9% в начале лечения и 19% через 2 года наблюдения). За период наблюдения (медиана наблюдения 5,1 года) среди пациентов в группе раннего контроля ритма был статистически значимо ниже риск развития сердечно-сосудистой смерти на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,98), инсульта – на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,97) и риск наступления комбинированной первичной конечной точки (сумма неблагоприятных событий – сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация из-за ухудшения сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома) – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94, $p = 0,005$) [33].

В субанализе исследования EAST-AFNET 4 среди пациентов (n=798) с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) (II или III функционального класса по Нью-Йоркской классификации) или фракцией выброса ЛЖ $< 50\%$ у пациентов в группе с ранним контролем ритма также отмечалось снижение риска

возникновения событий комбинированной первичной конечной точки (на 26%) по сравнению с пациентами из группы обычного лечения (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,97, $p = 0,03$) [34].

В другом анализе EAST-AFNET 4 сравнивали эффект стратегии раннего контроля ритма в сравнении со стратегией контроля ЧСС среди пациентов с разной степенью выраженности симптомов ФП [35]. У пациентов с ФП без симптомов из группы раннего контроля ритма первичная конечная точка встречалась на 24% реже (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–1,03) по сравнению с группой контроля ЧСС, что сопоставимо с результатами исследования у симптомных больных [35]. Таким образом, клиническая польза раннего контроля ритма была сопоставима у бессимптомных и симптомных пациентов с ФП, что может изменить подходы к тактике ведения пациентов с пароксизмальной ФП в реальной практике, а именно расширить применение стратегии контроля ритма.

Анализируя результаты исследования EAST-AFNET 4 и его субанализов, можно заключить, что стратегия раннего контроля ритма перспективна и должна рассматриваться в качестве инструмента лечения пациентов с ФП вне зависимости от наличия/тяжести симптомов аритмии и ХСН.

Препаратом выбора в качестве профилактики рецидивов ФП у пациентов без структурного поражения сердца и ХСН является пропafenон [1]. Пропafenон – ААП IC-класса, замедляющий деполяризацию в клетках миокарда и обладающий слабыми бета-адреноблолирующими свойствами, местно-анестезирующим эффектом и прямым мембраностабилизирующим действием на миокард [36]. Он вызывает удлинение интервала PR и расширение комплекса QRS; расширение комплекса QRS затрудняет интерпретацию влияния пропafenона на интервал QT [1]. Данный препарат можно использовать как для поддержания синусового ритма, так и для купирования пароксизмов ФП, в том числе в качестве стратегии «таблетка в кармане» [1].

На российском рынке пропafenон представлен в виде препарата Пропанорм®, «ПРО. МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия. В исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК [37] (n=388) подтверждены эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорм®) при купировании пароксизмальной формы ФП на догоспитальном этапе в сравнении с амиодароном. Эффективность, которую оценивали по факту и скорости восстановления сердечного ритма в течение 24 ч наблюдения, была наибольшей в группе Пропанорма® – 78% по сравнению с группой амиодарона (Кордарона®) – 62%; также Пропанорм® «выиграл» по скорости наступления эффекта у Кордарона® (в среднем 22 мин для Пропанорма® и 110 мин для Кордарона®). Купирование пароксизма ФП в течение ≤ 60 мин в группе Пропанорма® отмечено в 65% случаев, что значительно превышает подобный показатель в группе Кордарона® (26%; $p < 0,05$ между группами) [37].

Таким образом, в ходе консультации пациенту была рекомендована антикоагулянтная терапия – апиксабан

5 мг 2 раза в сутки; антигипертензивная терапия – продолжение приема телмисартана 80 мг и индапамида 2,5 мг; гастроэнтеропротективная терапия – Ребагит 100 мг 3 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза/сутки (через 14 дней переход на прием рабепразола 20 мг 1 раз в сутки); эрадикационная терапия *H. Pylori* – кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин

1000 мг 2 раза в сутки – 14 дней; профилактика рецидивов ФП – Пропанорм 150 мг 3 раза в сутки с динамическим контролем ЭКГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2021;26(7):4594. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian J of Cardiol.* 2021;26(7):4594 (in Russian).
2. Li C, Lin C, Lin Y et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Is an Independent Factor for Future Major Adverse Cardiovascular Events. *PLoS ONE* 2015; 10(4):e0123211.
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34(14):1061-1067.
4. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 21;23(11):1954-1963.
5. Rush KL, Seaton CL, Burton L. et al. Quality of life among patients with atrial fibrillation: A theoretically-guided cross-sectional study. *PLoS One.* 2023 Oct 5;18(10):e0291575.
6. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Eurpace.* 2014 Jun;16(6):787-796.
7. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия.* 2021;10:23-41. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy.* 2021; 10: 23-41 (in Russian).
8. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000 Nov 11;321(7270):1183-1187.
9. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Jul;145(1):105-112.e15.



РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{1, 2, 3}
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{4, 5}

Ребамипид (Ребагит®) включен в Алгоритмы диагностики и лечения Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Национального общества профилактической кардиологии (НОПК) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты».⁶

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Тячева О.Н., Копылова И.В., Алексеева Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив, 2020; 92 (11): 2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицын В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 19: 3. Бороваева Н.А., Бузова М.В. и др. Особенности аспирино-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 19 (2): 246-5. Воробьева И.М., Тячева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакона, 2020; 27(3):122-128. 5. Каштанова Д.А., Тячева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 19(3): 287-4. 6. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия, 2022; 5 (приложение): 150-163. Упомянутый представитель дистрибутора РР в РФ: АО «ПРОМЕДЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Коммунальная, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (855) 993-04-15; info@promedics.ru.



10. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-1738.
11. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):105-112.e15.
12. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия*. 2022;8(10):152-161.
Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Structure of polymorbidities of the digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy*. 2022;8(10):152-161 (in Russian).
13. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека*. 2022;(13):62-69.
Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Pattern of prescribing gastroprotective drugs in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Pharmateka*. 2022;(13):62-69 (in Russian).
14. Ray WA, Chung CP, Murray KT. et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018 Dec 4;320(21):2221-2230.
15. Daniell HW. NSAID-PPI enteropathy in humans. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):e20; author reply e20-21.
16. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014;89(12):1699-709.
17. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):1954-63.
18. Fawzy AM, Yang WY, Lip GY. Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2019 Mar;18(3):187-209.
19. Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of Gastric and Small-Intestinal Mucosal Injury in Elderly Patients Taking Enteric-Coated Aspirin by Magnetically Controlled Capsule Endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2019 Nov 5;2019:1582590.
20. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic Treatment Is Associated with Small-Bowel Video Capsule Endoscopy Positive Findings in Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64(1):15-24.
21. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*. 2018 Feb 14;11:361-374.
22. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017 Mar;152(4):706-15.
23. Остроумова ОД, Кочетков АИ. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека*. 2020;13:29-41.
Ostroumova OD, Kochetkov AI. The role of the disturbances in the intestinal barrier structure in relation to cardiovascular diseases pathogenesis and rebamipid potential in their correction. *Farmateka*. 2020;13:29-41 (in Russian).
24. Клинические рекомендации «Гастрит и дуоденит». Минздрав России. Год утверждения 2024.
Clinical guidelines «Gastritis and duodenitis». Ministry of Health of Russia. Year of approval 2024 (in Russian).
25. Feng L, Wen MY, Zhu YJ et al. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880-893.
26. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for Helicobacter pylori first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740-53.
27. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B et al. Hp-EuReg Investigators. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2020;70(1):40-54.
28. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24.
Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG et al. European registry Helicobacter pylori (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):16-24 (in Russian).
29. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4).
30. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-1833.
31. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-1840.
32. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109(12):1509-1513.
33. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A. et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383(14):1305-1316.
34. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK. et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation* 2021;144(11):845-858.
35. Willems S, Borof K, Brandes A. et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022;43(12):1219-1230.
36. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P. et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace* 2016 Apr;18(4):568-71.
37. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-86.
Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV et al. Comparison of the efficacy of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone during pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-86 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доцент, доцент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Литвинова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

Филитова Татьяна Владимировна – ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: atv-tess@mail.ru; ORCID: 0009-0004-7241-0938

Поступила в редакцию: 02.09.2024

Поступила после рецензирования: 06.09.2024

Принята к публикации: 06.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga D. Ostroumova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Prof., Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Alexey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Svetlana V. Litvinova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

Tatyana V. Filippova – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: atv-tess@mail.ru; ORCID: 0009-0004-7241-0938

Received: 02.09.2024

Revised: 06.09.2024

Accepted: 06.09.2024



Инфарктоподобная электрокардиограмма при диссекции аорты

Н.Ю. Цибульская^{1,2}, Е.И. Харьков^{1,2}, Е.И. Рябков², У.А. Кононович¹, А.Д. Машинцева¹

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

²КГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия

✉solna33@yandex.ru

Аннотация

На клиническом примере продемонстрированы трудности дифференциальной диагностики инфарктоподобной электрокардиограммы (ЭКГ) при диссекции аорты. Сложность диагностики заключалась в отсутствии болевого синдрома, нарушении сознания пациента, наличии анисокории, изменений ЭКГ, имитирующих острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, наличии обструктивных изменений в коронарных артериях по результатам коронарографии. Диагноз первоначально подтвержден на аортографии, затем мультиспиральной компьютерной томографией аорты и эхокардиографией. Приведены возможные клинические диагностические признаки диссекции аорты.

Ключевые слова: диссекция аорты, острый инфаркт миокарда, дифференциальная диагностика, ЭКГ, подъем сегмента ST.

Для цитирования: Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Рябков Е.И., Кононович У.А., Машинцева А.Д. Инфарктоподобная электрокардиограмма при диссекции аорты. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 78–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00499

Infarction-like electrocardiogram during aortic dissection

N.Yu. Tsibulskaia^{1,2}, E.I. Harkov^{1,2}, E.I. Ryabkov², U.A. Kononovich¹, A.D. Mashintseva¹

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Emergency Hospital named after. N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

✉solna33@yandex.ru

Abstract

A clinical example demonstrates the difficulties of differential diagnosis of infarct-like ECG during aortic dissection. The difficulty of diagnosis was the absence of pain, impaired consciousness of the patient, the presence of anisocoria, ECG changes simulating acute myocardial infarction with ST segment elevation, and the presence of obstructive changes in the coronary arteries according to the results of coronary angiography. The diagnosis was initially confirmed by aortography, then by multislice computed tomography of the aorta and echocardiography. Possible clinical diagnostic signs of aortic dissection are given.

Keywords: aortic dissection, acute myocardial infarction, differential diagnosis, ECG, ST segment elevation.

For citation: Tsibulskaia N.Yu., Harkov E.I., E.I. Ryabkov E.I., Kononovich U.A., Mashintseva A.D. Infarction-like ecg during aortic dissection. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 78–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00499

Диссекция аорты по клинике часто схожа с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и на электрокардиограмме (ЭКГ) возможна регистрация инфарктоподобных изменений. В клинической практике особенно трудна дифференциальная диагностика при сочетании подъема сегмента ST на ЭКГ с болевым синдромом. Тактика ведения пациентов при таких состояниях не совсем отработана [1, 2].

Подъем сегмента ST на ЭКГ при ОИМ обычно обусловлен тромбозом крупной коронарной артерии, что вызывает трансмуральное поражение миокарда и требует от врача при выборе инвазивной тактики оказания помощи соблюдения временных рамок: от момента первого контакта с больным до открытия инфаркт-связанной коронарной артерии должно пройти менее 120 минут. Данный аспект обостряет проблему дифференциальной диагностики болевого синдрома при подъеме сегмента ST на ЭКГ. Наиболее остро встает вопрос о диагнозе в ситуации, когда невозможно провести в отведенные 120 минут коронарографию и необходимо инициировать тромболизис. Данная ошибка диагностики может оказаться фатальной для пациента.

По данным Hagan и соавт., у 30% пациентов, у которых позже выявили расслоение аорты, врачи подозревали другие заболевания – острый коронарный синдром, перикардит, тромбоэмболию легочной артерии, аортальный стеноз или даже холецистит [1].

Расслоение аорты – наиболее распространенное острое ее заболевание, требующее неотложного хирургического лечения. Клинические проявления при расслоении аорты разнообразны. Чаще всего в клинике ведущий синдром – внезапно развившаяся боль в грудной клетке. В зависимости от локализации диссекции аорты (тип А или В по классификации Дебейки) может быть боль в грудной клетке, ее передней части, что характерно для диссекции типа А. При типе В боль локализуется в спине и животе [1–3]. Подъем сегмента ST можно увидеть при диссекции типа А в небольшом проценте случаев, когда расслоение перекрывает кровоток в коронарные артерии. Наиболее частое изменение ЭКГ – депрессия сегмента ST. Если расслоение охватывает отверстия коронарных сосудов, чаще всего поражается правая коронарная артерия (ПКА). Это может привести к подъему сегмента ST в отведениях II, III и aVF, подобно тому, что

Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

Fig. 1. ECG upon admission.

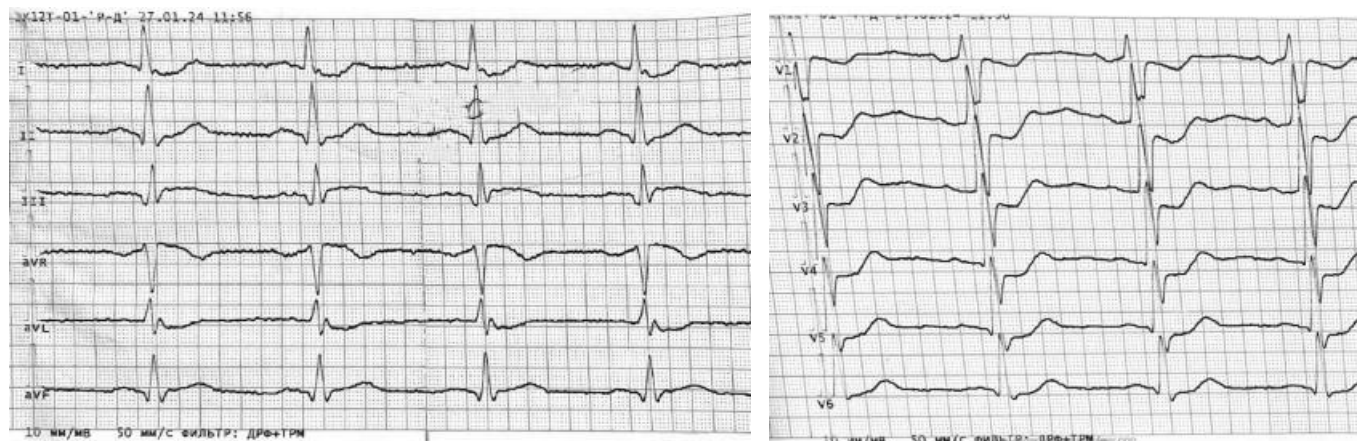


Рис. 2. КАГ до и после реваскуляризации коронарных артерий.

Fig. 2. CAG before and after coronary artery revascularization.



Рис. 2.1. Краниальная проекция. Стенозы ПМЖВ.

Fig. 2.1. Cranial projection. Stenosis of the LAD.

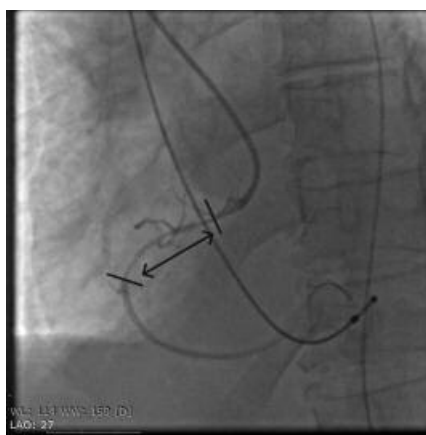


Рис. 2.2. Протяженный критический стеноз ПКА.

Fig. 2.2. Extended critical RCA stenosis.



Рис. 2.3. После стентирования ПКА.

Fig. 2.3. After RCA stenting.

наблюдается при инфарктах нижней стенки. Затрудняет дифференциальную диагностику ОИМ в данном случае и то, что у 25% пациентов с диссекцией аорты отмечается повышение уровня тропонина [4]. В сумме изменения на ЭКГ и повышение уровня тропонина могут приводить к постановке ошибочного диагноза острого коронарного синдрома.

В международном регистре диссекции аорты медиана времени от момента обращения до постановки диагноза составила 4,3 ч. Наиболее часто задержка диагностики расслоения аорты регистрировалась у женщин, у пациентов с атипичными симптомами, при отсутствии болевого синдрома и особенно отсутствии его внезапно развития, а также у пациентов, имевших ранее вмешательства на сердце. Закономерно диссекцию аорты диагностировали быстрее, если компьютерная томография или эхокардиография были частью диагностического обследования [3].

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики диссекции аорты при инфарктоподобной ЭКГ.

Пациент Г., 60 лет, госпитализирован в крайне тяжелом состоянии, сознание оглушение. Со слов очевид-

цев, упал на улице, потерял сознание. При осмотре обратила на себя внимание анизокория, артериальное давление не определялось, частота сердечных сокращений 45 уд/мин. Начата искусственная вентиляция легких, инфузия кардиотонических препаратов. В условиях реанимационного зала – по монитору экстремальная брадикардия с переходом в асистолию, клиническая смерть, сердечно-легочная реанимация в течение 4 минут успешна. На ЭКГ больного при стабилизации состояния на фоне инотропной поддержки определялся синусовый ритм, подъем сегмента ST в III, AVF. Депрессия сегмента ST в V1-5 (рис. 1).

Определен уровень тропонина крови, он был достоверно многократно повышен. Состояние расценено как нижний ОИМ. Кардиогенный шок. Учитывая анизокорию при осмотре, нарушение сознания, было заподозрено острое нарушение мозгового кровообращения. Учитывая выставленный диагноз, проведена экстренная коронарография (КАГ). По КАГ тип кровообращения: правый. Ствол левой коронарной артерии: без изменений. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ): стенозы 1/3 до 80%. Огибающая ветвь: без изменений. Ветвь тупого края: стеноз 1/3 60%. ПКА: протяженный

Рис. 3. Аортография.
Fig. 3. Aortography.



критический стеноз 1/3 – средней/3. Учитывая топику ОИМ, рентгенхирург принял решение эндопротезирования ПКА.

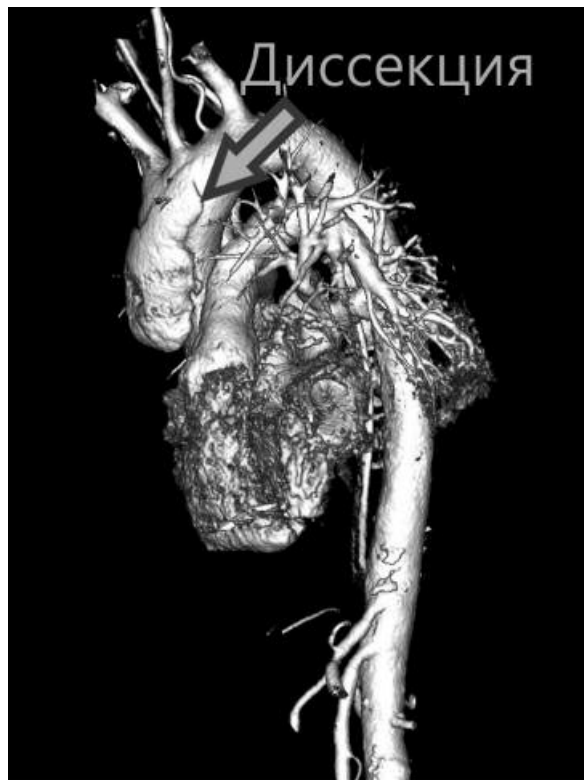
Протокол вмешательства на сосудах сердца: рентген-эндоваскулярная дилатация ПКА баллонным катетером диаметром 3,0 мм. Установлены стенты в с/3 – 1/3 ПКА Resolute Integrity 3,5×26 мм и Resolute Integrity 4,0×18 мм. Кровоток восстановлен ТИМІ ІІІ (рис. 2).

В ходе КАГ была выполнена аортография, на которой отмечался дефект наполнения восходящего отдела аорты, характерный для диссекции (рис. 3).

После восстановления кровотока по ПКА у пациента сохранялись явления шока, нестабильная гемодинамика, несмотря на подключение временной электрокардиостимуляции и увеличение доз инотропной поддержки. Пациенту провели мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) грудного отдела аорты. На сканах грудного отдела аорты отмечалась острая диссекция восходящего отдела грудной аорты (Де Бейки, ІІ тип), примерно на протяжении 7 см, с наличием экстравазации контрастного препарата. Ширина аорты до 2 см, с ложным просветом 4,8 см (рис. 4).

Для исключения острого нарушения мозгового кровообращения проведено МСКТ головного мозга – данных за инсульт не выявлено. Картина умеренного расширения субарахноидального пространства. По эхокардиографии также были выявлены признаки диссекции восходящего отдела аорты. В области лоцируемой части восходящего отдела аорты определялся вдоль основного ствола размером 3,0 см дополнительный «ложный» канал размером до 1,9 см – признаки диссекции восходящего отдела. Свободное эхо-пространство вдоль задней стенки – до 1,0 см, верхушки – до 1,8 см, базального отдела правого желудочка – до 1,9 см (по характеру гетерогенное, вероятно, фибрин) с начальными признаками сдавления правого предсердия. Полости

Рис. 4. МСКТ грудного отдела аорты.
Fig. 4. MSCT of the thoracic aorta.



сердца не расширены. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Митральная недостаточность 1-й степени. Сократительная способность миокарда левого желудочка значительно снижена на фоне диффузного гипокинеза стенок левого желудочка. Недостаточность трикуспидального клапана 1–2-й степени. Легочная гипертензия. Систолическое давление в легочной артерии составило 33 мм рт. ст.

Учитывая перенесенную клиническую смерть, нестабильную гемодинамику, транспортировка пациента в кардиохирургический центр для выполнения оперативного лечения диссекции аорты оказалась невозможной. В динамике через 6 ч от момента госпитализации, несмотря на проводимую противошоковую терапию, развивалась асистолия, зафиксированная по кардиомонитору. Сердечно-легочная реанимация в полном объеме в течение 30 мин, без эффекта, констатирована биологическая смерть.

На аутопсии в брюшном отделе аорты отмечаются множественные сливные поверхностные изъязвления серого цвета с умеренно выраженным пристеночным тромбозом. В восходящей части дуги грудного отдела аорты ее просвет аневризматически расширен, диаметром до 7–8 см; стенка аорты в области аневризмы дряблая; на всем ее протяжении, преимущественно по ее заднебоковой стенке, отмечается выраженное расслоение кровью с утолщением стенки до 1,5–2 см. По заднебоковой стенке аневризмы над аортальным клапаном отмечается продольный неровный сквозной разрыв длиной до 3,0 см с дряблыми имбибированными кровью краями. В полости перикарда до 200–250 мл крови

в виде крупных свертков темно-красного цвета. Сердце размерами 12×10×5 см, масса 545 г, дрябловатой консистенции, перегородки 1,0 см. Стенки коронарных артерий неравномерно утолщены, уплотнены. Просвет неравномерно сужен до 20–25%, свободный. В просвете ПКА имеются металлические стенты сетчатого вида 3,5×25 мм и 4,0×18 мм, просвет стентов свободный. Гистологическое исследование аневризмы дуги аорты: признаки атеросклероза с расслоением стенки кровью и наложением на адвентиции массивных свертков крови, в мышечном слое массивные некротические изменения, со стороны эндотелия массивные тромботические наложения с признаками организации и васкуляризации.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: расслаивающая атеросклеротическая аневризма восходящей части дуги аорты с полным надклапанным разрывом. Фоновое заболевание: деструктивно-язвенный атеросклероз аорты. Осложнения: клиническая смерть от 29.05.2023 с успешной сердечно-легочной реанимацией. Гемоперикард (в полости перикарда до 250–300 мл свертков крови). Асистолия от 30.05.2023. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика 29.05.2023: рентгенэндоваскулярная дилатация ПКА, имплантация стентов Resolute Integrity 3,5×26 мм и Resolute Integrity 4,0×18 мм от 29.05.2023. Данных за инфаркт миокарда не выявлено.

В представленном случае из критериев, которые могли бы насторожить врача в плане диссекции аорты, можно отметить синкопе, наличие анизокории, развитие стойкого шока. Но наличие инфарктоподобных изменений с подъемом сегмента ST по ЭКГ в совокупности с клиникой шока у мужчины 60 лет диктует необходимость выполнения КАГ в первую очередь, так как промедление с реваскуляризацией при ОИМ увеличивает риск смерти и осложнений. Время от момента первого контакта до установления диагноза расслоения аорты составило 2 ч 24 мин. Однако в данном клиническом случае даже более ранняя диагностика не изменила бы исход заболевания ввиду его быстрого развития и тяжелого течения. Сложность диагностики была обусловлена отсутствием болевого синдрома, критическим состоянием пациента.

При оценке состояния пациента необходимо обращать внимание на другие возможные критерии, которые могут свидетельствовать в пользу диагноза «расслоение аорты». Среди факторов, указывающих на возможность повреждения аорты, таких как травмы, операции на сердце, семейный анамнез заболеваний аорты, использование кокаина, амфетамина, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, является наиболее распространенным фактором риска диссекции аорты. Расслоение аорты достаточно легко диагностируется при наличии болевого синдрома, постепенно «спускающегося вниз» вдоль позвоночного столба вслед за зоной расслоения. Однако данный признак встречается менее чем у 20% больных [1]. Огромную важность при дифференциальной диагностике имеет значение внезапность развития болевого синдрома. При расслоении аорты у пациентов с острой сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком характерная резкая сильная боль в груди встречается реже, и это может отсрочить диагностику и лечение данной патологии. Возможен неодинаковый пульс на сонных, лучевых и бедренных артериях. При осмотре у 30% больных может регистрироваться дефицит пульса [2]. Артериальное давление часто повышено и, как и пульс, не одинаково на обеих руках. При аускультации сердца могут быть признаки аортальной недостаточности: шум во 2-й точке аускультации сердца, убывающего характера, занимающий всю диастолу. Синкопе, важный начальный синдром расслоения аорты, возникает в 15% случаев при расслоении типа А. Наиболее часто при этом развиваются тампонада сердца или расслоение ветвей дуги аорты. Поэтому рекомендуется у пациентов с подозрением на расслоение аорты и синкопальным состоянием активно искать данные осложнения [2]. Неврологическая симптоматика может доминировать в клинике, маскируя основное заболевание.

Клиническая картина расслоения аорты отличается многообразием проявлений. В основе своевременной диагностики заболевания лежит настороженность врача, его осведомленность о возможных заболеваниях и оценка всех клинических симптомов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283(7):897-903. DOI: 10.1001/jama.283.7.897
- Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(1):7-67. Clinical Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases (2017). *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(1):7-67 (in Russian).
- Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection. A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation*. 2018;137(7):1846-1860. DOI: CIRCULATIONAHA.117.031264
- Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G et al. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol*. 2005;60(2):165-70. DOI: 10.2143/AC.60.2.2005027

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цибульская Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; врач-кардиолог, КГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884

Харьков Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; врач-кардиолог, КГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». E-mail: Harkov-50@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8208-0926

Рябков Евгений Игоревич – рентген-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, КГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». E-mail: ryabkov.ei@mail.ru

Кононович Ульяна Анатольевна – студентка V курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: ulayna.k@mail.ru

Машинцева Анастасия Дмитриевна – студентка V курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nastya747888@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.08.2024

Поступила после рецензирования: 27.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya Yu. Tsibulskaya – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Emergency Hospital named after N.S. Karpovich. E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884

Evgeniy I. Harkov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Emergency Hospital named after N.S. Karpovich. E-mail: Harkov-50@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8208-0926

Evgeniy I. Ryabkov – X-ray surgeon, Emergency Hospital named after N.S. Karpovich. E-mail: ryabkov.ei@mail.ru

Ulyana A. Kononovich – 5th year student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: ulayna.k@mail.ru

Anastasiya D. Mashintseva – 5th year student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nastya747888@gmail.com

Received: 12.08.2024

Revised: 27.08.2024

Accepted: 29.08.2024

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант^{1, 2}



Снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает образование тромбов^{1, 2}



Обладает сосудорасширяющим эффектом^{1, 2}



Улучшает микроциркуляцию^{1, 2}

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

Курантил® N 25



Курантил® N 75



Базовая информация по применению лекарственного препарата Курантил® N25; Курантил® N 75 (дипиридамола №25; №75, соответственно) от 02.07.2024
Показания к применению: вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или в виде монотерапии при непереносимости ацетилсалициловой кислоты), а также в качестве дополнения к пероральным антикоагулянтам непрямого действия для профилактики послеоперационных тромбозмболических осложнений после замены сердечного клапана.

Способ применения и дозы: внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не разжевывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или в виде монотерапии при непереносимости ацетилсалициловой кислоты). Рекомендуемая доза дипиридамола составляет 300-600 мг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема. В качестве дополнения к пероральным антикоагулянтам непрямого действия для профилактики послеоперационных тромбозмболических осложнений после замены сердечного клапана. Рекомендуемая доза дипиридамола составляет 300-600 мг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема. Особые группы пациентов. Пожилые пациенты. Коррекции режима дозирования не требуется. Дети. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Препарат Курантил® N 25; Курантил® N 75 подходит для проведения длительного курса лечения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; врожденная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75.

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

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

RU_CUR_02_2024_V1_print. Одобрено: 7.10.2024

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40²

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Клинический случай лечения систолической дисфункции левого желудочка при проведении таргетной противоопухолевой терапии HER-2 блокаторами

Н.А. Козьявин^{✉1}, Е.А. Мурейко¹, М.И. Глузман^{2,3}, В.С. Никифоров⁴

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

² СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉kozjavin-nikita@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай систолической дисфункции левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью, связанной с проведением таргетной терапии трастузумабом и пертузумабом, у пациентки, страдающей HER-2-позитивным раком молочной железы. Добавление экзогенного фосфокреатина (препарата Неотон) к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности сакубитрилом/валсартаном, бисопрололом, спиронолактоном и эмпаглифлозином позволило достичь дополнительного увеличения фракции выброса левого желудочка, предотвратить прерывание таргетной терапии и продолжить ее в прежнем режиме.

Ключевые слова: систолическая дисфункция левого желудочка, сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, экзогенный фосфокреатин, трастузумаб, пертузумаб, фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Козьявин Н.А., Мурейко Е.А., Глузман М.И., Никифоров В.С. Клинический случай лечения систолической дисфункции левого желудочка при проведении таргетной противоопухолевой терапии HER-2 блокаторами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 84–88. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00500

A clinical case of treatment HER-2 blockers cancer therapy-related cardiac dysfunction

N.A. Kozyavin^{✉1}, E.A. Mureyko¹, M.I. Gluzman^{2,3}, V.S. Nikiforov⁴

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia;

² City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg University, St. Petersburg, Russia;

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

✉kozjavin-nikita@mail.ru

Abstract

This clinical case about of left ventricular systolic dysfunction with chronic heart failure associated with targeted therapy with trastuzumab and pertuzumab in a patient suffering from HER-2 positive breast cancer. The exogenous phosphocreatine (“Neoton”) was added to the standard treatment of chronic heart failure with sacubitril/valsartan, bisoprolol, spironolactone or empagliflozin. It made possible to achieve an additional increase in the left ventricular ejection fraction and preventing interruption of targeted therapy and continue it as before.

Keywords: LV systolic dysfunction, cancer therapy-related cardiac dysfunction, exogenous phosphocreatine, trastuzumab, pertuzumab.

For citation: Kozyavin N.A., Mureyko E.A., Gluzman M.I., Nikiforov V.S. A clinical case of treatment of systolic dysfunction of the left ventricle during targeted antitumor therapy with HER-2 blockers. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 84–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00500

Систолическая дисфункция левого желудочка (СДЛЖ) и возникающая из-за нее хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одни из наиболее серьезных кардиоваскулярных осложнений лекарственной противоопухолевой терапии [1]. К основным противоопухолевым препаратам, вызывающим СДЛЖ и ХСН, относят антрациклины (доксорубин, эпирубицин), блокаторы HER-2 (трастузумаб, пертузумаб), блокаторы VEGF (сорафениб, ленватиниб, акситиниб и др.) и ингибиторы BRAF и MEK (кобиметиниб, дабрафениб, траметиниб) [2].

Согласно современным клиническим рекомендациям, все пациенты перед проведением потенциально кардиотоксичного системного лекарственного противо-

опухолевого лечения подлежат стратификации риска возникновения кардиоваскулярных осложнений [3]. Базовая оценка риска кардиоваскулярных осложнений включает в себя сбор анамнеза (наличие ССЗ, предшествующее противоопухолевое лечение, факторы риска ССЗ), физикальное обследование, выполнение ряда лабораторных (общий анализ крови, уровень HbA_{1c}, липидограмма) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ в 2D- и 3D-режимах с измерением глобальной продольной деформации левого желудочка – GLS) исследований [4]. При этом ценность представляет определение GLS, так как в исследованиях показано, что этот показатель является четким ранним предиктором дальнейшего снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ при использовании трасту-

зумаба [5]. Выявленные факторы риска суммируют по определенной методике и формируют интегральный показатель риска возникновения кардиоваскулярных осложнений у определенного пациента до начала противоопухолевой лекарственной терапии. Больным с высоким и очень высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений до начала таргетной терапии показана консультация кардиолога с целью выбора стратегии снижения этого риска. Однако такой подход не всегда позволяет прогнозировать возникновение кардиоваскулярных осложнений, которые случаются и у пациентов с исходно низким риском.

СДЛЖ и ХСН на фоне таргетной терапии HER-2 блокаторами в отличие от антрациклин-индуцированной не носит дозозависимого характера. Кроме того, ее возникновение, как правило, происходит непосредственно на фоне таргетной терапии HER-2 блокаторами, а не после окончания лечения. [6]. СДЛЖ, возникающая на фоне применения трастузумаба, часто обратима в течение нескольких месяцев после отмены препарата [7]. При этом возможно повторное назначение трастузумаба на фоне кардиопротективной терапии и тщательного мониторинга [8].

Основным инструментальным методом мониторинга систолической функции остается трансторакальная ЭхоКГ (с измерением ФВ ЛЖ по методу Симпсона в 2D-режиме, а при технической возможности в 3D-режиме с измерением глобальной продольной деформации левого желудочка – GLS). У пациентов, получающих неoadъювантную или адъювантную анти-HER-2 таргетную терапию, выполнение ЭхоКГ рекомендуется каждые 3 месяца и в течение 12 месяцев после лечения. При метастатическом раке предполагается длительное применение анти-HER2 препаратов и рекомендуется проводить ЭхоКГ также каждые 3 месяца в течение первого года лечения, а если изменений нет, интервал наблюдения может быть сокращен до 1 раза в 6 месяцев.

При этом клинические рекомендации допускают, что у пациентов с метастатическим раком и высоким/очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений можно рассмотреть вопрос о более частом мониторинге. А у пациентов с ранним HER2+ раком молочной железы (МЖ) и низким риском без признаков кардиотоксичности после 3 месяцев наблюдения может быть рассмотрена возможность сокращения мониторинга до 1 раза в 4 месяца [2].

СДЛЖ может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться клиническими проявлениями ХСН разной степени выраженности [2]. При бессимптомной СДЛЖ выделяют следующие варианты течения: тяжелое (новое снижение ФВ ЛЖ <40%), умеренное (новое снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49%, или новое снижение ФВ ЛЖ <10% до ФВ ЛЖ 40–49% + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем, или новый рост сердечных биомаркеров), легкое течение (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем и/или новый рост сердечных биомаркеров) [1, 2].

К вариантам симптомной СДЛЖ (ХСН) относят: очень тяжелую, требующую инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или трансплантации; тяжелую, требующую госпитализации; умеренную, когда показана амбулаторная интенсификация терапии, диуретическая терапия; легкую, когда интенсификация терапии не требуется [2].

В качестве мер по первичной профилактике развития СДЛЖ у пациентов с высоким/очень высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений используется кардиопротективная терапия [9]. Имеются данные о наличии кардиопротективных свойств некоторых бета-адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II типа (БРА), антагонистов альдостерона (АА), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [18]. Это позволило рассматривать подобную терапию не только для лечения ХСН, но и как средство первичной медикаментозной профилактики систолической дисфункции ЛЖ при назначении кардиотоксичной противоопухолевой терапии [10, 11]. В исследовании M. Guglin и соавт., включавшем 468 больных HER2-положительным раком МЖ, назначение как карведилола, так и лизинаприла снижало риск трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности у пациентов, ранее пролеченных антрациклинами, а также частоту прерывания терапии трастузумабом [12]. При этом в исследовании MANTI-COR 101-Breast, посвященном предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования ЛЖ у больных HER2-положительным раком МЖ, бисопролол и периндоприл не оказывали влияния на изменение конечного диастолического объема ЛЖ. Тем не менее профилактическое назначение обоих препаратов уменьшало связанное с трастузумабом снижение фракции выброса ЛЖ (в группе бисопролола достоверно) и позволяло сократить количество случаев прерывания противоопухолевой терапии, обусловленное дисфункцией сердца [13]. Согласно ретроспективному исследованию, длительное использование β -АБ у больных раком МЖ в процессе лечения антрациклинами и трастузумабом способствовало уменьшению риска развития сердечной недостаточности в течение 5-летнего периода наблюдения [14]. В небольшом проспективном плацебо-контролируемом исследовании спиронолактон оказывал защитное влияние не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ у больных раком МЖ с исходно нормальной фракцией выброса ЛЖ [15].

Особый интерес представляет применение ингибиторов SGLT2 у пациентов, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение. Препараты канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин обладают уникальным механизмом действия, имеют кардиопротекторные и противоопухолевые свойства. В недавних ретроспективных исследованиях было доказано, что у пациентов, получающих в ходе терапии онкологического заболевания ингибиторы SGLT2, реги-

стрировалось меньшее количество сердечных приступов, реже встречалась тяжелая форма сердечной недостаточности, требующая госпитализации, были выше показатели общей выживаемости [18].

Вместе с тем существенным и ограничивающим применением β -АБ, иАПФ, БРА, АА и SGLT2 фактором является артериальная гипотензия, особенно у больных с исходно нормальным или сниженным артериальным давлением.

Поэтому очевидно, что арсенал лекарственных средств, используемых как с целью первичной профилактики, так и лечения систолической дисфункции ЛЖ при таргетной анти-HER-2 терапии ограничен. Внедрение в клиническую практику препаратов, оказывающих кардиопротективное действие, с иными механизмами действия крайне актуально. Одним из таких препаратов является экзогенный фосфокреатин (Неотон), кардиопротективный эффект которого связан с поддержанием структурной целостности клеточных мембран, ресинтезом АТФ в митохондриях, обеспечением транспорта энергии к местам ее потребления [16, 20–22]. В недавних исследованиях, в том числе метаанализе, продемонстрирована эффективность Неотона как кардиопротектора при антракциклиновой химиотерапии [19].

Применение препарата Неотон для лечения СДЛЖ, возникшей у пациентки при проведении анти-HER-2 терапии, описано в клиническом случае.

Больная, 55 лет, с установленным диагнозом рака левой МЖ, которой проводилась таргетная терапия трастузумабом и пертузумабом. Риск возникновения систолической дисфункции до начала таргетной терапии оценивался как низкий. В процессе таргетной терапии проводилось мониторинг систолической функции ЛЖ. В мае 2023 г., через 3 месяца после начала таргетной терапии, выявлена сердечная дисфункция, связанная с терапией HER-2 блокаторами (снижение ФВ ЛЖ по Симпсону с 60% до 34%). Из клинических симптомов больную беспокоили значительное снижение толерантности к физической нагрузке, слабость, повышенная утомляемость. Больной инициирована стандартная терапия ХСН (сакубитрил/валсартан, бисопролол, спиронолактон, эмпаглифлозин) с постепенным титрованием доз до максимально переносимых. Также по решению врачебного консилиума была временно приостановлена таргетная терапия. Через 1 месяц при ЭхоКГ отмечалась незначительная положительная динамика в виде роста ФВ ЛЖ по Симпсону до 39%. При обращении в июле 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для консультации больной было выполнено повторное ЭхоКГ исследование, ФВ ЛЖ по Симпсону составляла 39% (рис. 1).

Учитывая отсутствие положительной динамики, к стандартной терапии был добавлен Неотон в дозе 2 г в 50 мл физраствора внутривенно капельно ежедневно. При этом безальтернативность таргетной анти-HER-2 терапии в длительной перспективе (у больной метастатический рак МЖ) диктовала необходимость ее возобновления в ближайшее время, так как прерывание

Рис. 1. Верхушечное 4-камерное сечение (снижение фракции выброса левого желудочка по Симпсону).
Fig. 1. Apical 4-chamber view (decreased left ventricular ejection fraction by Simpson's biplane method)



Рис. 2. Верхушечное 4-камерное сечение (увеличение фракции выброса левого желудочка по Симпсону).
Fig. 2. Apical 4-chamber view (increased left ventricular ejection fraction by Simpson's biplane method).



Рис. 3. Верхушечное 4-камерное сечение (дальнейшее увеличение фракции выброса левого желудочка по Симпсону).
Fig. 3. Apical 4-chamber view (further increase in the left ventricular ejection fraction by Simpson's biplane method).



Рис. 4. Верхушечное 4-камерное сечение (восстановление фракции выброса левого желудочка по Симпсону).

Fig. 4. Apical 4-chamber view (restoration of the left ventricular ejection fraction by Simpson's biplane method).



сопряжено с возможностью прогрессирования онкологического процесса. Коллегиально было принято решение о возобновлении монотерапии трастузумабом на фоне стандартной таблетированной терапии ХСН и внутривенных инфузий Неотона.

При первом контрольном обследовании через 1 месяц, в августе 2023 г., после цикла таргетной терапии трастузумабом на фоне комбинированной кардиотропной терапии отмечалась положительная динамика и рост ФВ ЛЖ по Симпсону до 44% (рис. 2). Также больная отмечала улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение слабости.

При обследовании в сентябре 2023 г. после очередного введения трастузумаба ФВ ЛЖ по Симпсону выросла до 47% (рис. 3).

Очередное введение трастузумаба на фоне продолжающейся кардиотропной терапии проведено в октябре 2023 г. При этом эхокардиографический контроль показал восстановление систолической функции ЛЖ, при измерении ФВ ЛЖ по Симпсону составила 55% (рис. 4). Больная отмечала купирование клинических симптомов ХСН.

Стоит отметить, что в исследовании К. Khoury, проведенном в 2021 г., была продемонстрирована возможность безопасного проведения таргетной анти-HER2 терапии пациенткам с раком МЖ и умеренным снижением ФВ ЛЖ (от 40 до 50%) на фоне кардиотропной терапии [17].

В представленном клиническом случае показано, что добавление к стандартной терапии ХСН Неотона оказало дополнительное положительное влияние на течение ХСН, позволило ускорить восстановление систолической функции ЛЖ, купировать клинические проявления ХСН. В результате появилась возможность скорее возобновить таргетную терапию у больной с метастатическим HER2-позитивным РМЖ, что напрямую связано с прогнозом течения онкологического заболевания. Неотон за счет своего универсального механизма действия перспективен для лечения больных с систолической дисфункцией/сердечной недостаточностью на фоне кардиотоксичной таргетной терапии. При этом таргетная терапия у таких больных при комбинированной кардиотропной терапии возможна и безопасна.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Thanks. The authors can express their gratitude to the people and organizations who contributed to the publication of the article in the journal, but who are not its authors.

Литература / References

- Couch LS, López-Fernández T, Lyon AR. The Ten Commandments' for the 2022 European Society of Cardiology guidelines on cardio-oncology. *European heart journal*. 2023;44(1):10-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac666
- Lyon AR, Lopez-Fernandez T et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2022;23:10:333-465.
- Akpek M, Ozdogru I, Sahin O et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2015;17(1):81-89. DOI: 10.1002/ejhf.196
- Lyon AR, Dent S, Stanway S et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European journal of heart failure*. 2020;22(11):1945-1960. DOI: 10.1002/ejhf.1920
- Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-498. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3422-3428. DOI: 10.1200/jco.2009.26.0463
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7820-7826. DOI: 10.1200/jco.2005.13.300
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(2):171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *ЕКЖ*. 2022;1(37). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evraziyskie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-profilaktike-i-lecheniyu-serdechno-sosudistyh-oslozhneniy-pri-protivopuholovoy-terapii> (дата обращения: 15.03.2024).
- Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications in antitumor therapy. *ECJ*. 2022;1(37). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evraziyskie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-profilaktike-i-lecheniyu-serdechno-sosudistyh-oslozhneniy-pri-protivopuholovoy-terapii>

- berleninka.ru/article/n/evraziyskie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-profilaktike-i-lecheniyu-serdechno-sosudistyh-oslozheniy-pri (date of application: 03/15/2024) (in Russian).
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in Eur Heart J. 2016 Dec 24;:]. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
 11. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Злокачественные опухоли: *Практические рекомендации RUSSCO*. 2020;10:41. Vitsnya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2020;10:41. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-41.pdf> (in Russian).
 12. Guglin M, Krischer J, Tamura R et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2859-2868. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495
 13. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(8):870-877. DOI: 10.1200/jco.2016.68.7830.
 14. Seicean S, Seicean A, Alan N et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circulation Heart failure* 2013;6(3):420-426. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.000055
 15. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O. et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-89. DOI: 10.1002/ejhf.196
 16. Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Advances in therapy*. 2012;29(2):99-123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4
 17. Khoury K, Lynce F, Barac A et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRT, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(3):863-868. DOI: 10.1007/s10549-020-06053-y
 18. Dabour MS, George MY, Daniel MR, Blaes AH, Zordoky BN. The Cardioprotective and Anticancer Effects of SGLT2 Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024 Mar 12;6(2):159-182. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.007. PMID: 38774006; PMCID: PMC11103046.
 19. CHEN Jian-kang, WANG Chun-guang Meta analysis of the protective effect of phosphocreatine on cardiotoxicity induced by anthracycline. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201834003
 20. Wang_nRCT_cardiotoxicity in ondo_300pts_2017_ch, Analysis of cardiotoxicity of Anthracyclines and relevant proposals for their clinical use. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.021
 21. Li_RCT_cardiotoxicity in ondo_70pts_2-13_ch, Prevention of doxorubicin-associated cardiotoxicity by creatine phosphate sodium, 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.03.50
 22. Lin_RCT_cardiotoxicity in ondo_120pts_2010_ch, A Study of the Improvement of Quality of Life of 120 Patients With Malignant Tumors Treated with Doxorubicin-Containing Chemotherapy with Phosphonate Creatine for Injection. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2010.06.056

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Козявин Никита Александрович – зав. КДЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2759-4817; SPIN: 2023-1598

Мурейко Екатерина Андреевна – врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: emureyko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1626-082X; eLibrary SPIN: 2023-1598

Глузман Марк Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии; зав. химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) №12. Санкт-Петербург. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID: 0000-0002-8965-8364; eLibrary SPIN: 4229-2201

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики, декан мед.-биол. факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: victor-nikiforov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937; eLibrary SPIN: 4652-0981

Поступила в редакцию: 25.09.2024

Поступила после рецензирования: 02.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikita A. Kozjavin – Head of the Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2759-4817; SPIN: 2023-1598

Ekaterina A. Mureyko – Resident Oncologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: emureyko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>; eLibrary SPIN: 2023-1598

Gluzman Mark Igorevich – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., St. Petersburg State University; head of the chemotherapy department (antitumor drug therapy) No. 12, City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID 0000-0002-8965-8364; SPIN 4229-2201; AuthorID 853558

Viktor S. Nikiforov – Dr. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: victor-nikiforov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7862-0937; eLibrary SPIN: 4652-0981

Received: 25.09.2024

Revised: 02.10.2024

Accepted: 10.10.2024



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



Узнать больше в проекте
NEOPROтекция



000 «Альфасигма Рус»,
115054, г. Москва, Павелецкая площадь,
д. 2, стр. 2, этаж 10. Тел.: +7 (495) 150-01-23.
E-mail: info.ru@alfasigma.com

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

НЕОТОН

фосфокреатин

ТАРГЕТНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ¹

- По данным метаанализа, уменьшал общую летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесших кардио-хирургические операции²
- Предупреждал развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности³
- Входит в клинические рекомендации⁴

Информация о препарате НЕОТОН. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Фармакокинетика. После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Показания к применению. Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Способ применения и дозы. ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). Побочное действие. Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстрой внутривенной инфузии). Передозировка. В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Производитель: Альфасигма С.п.А., Via E. Fermi 1, 65020 Alipio (Pescara), Italy.

1. Oued E. et al. Phosphocreatine Improves Cardiac Dysfunction by Normalizing Mitochondrial Respiratory Function through JAK2/STAT3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Cold Spring Harbor, 2019 Nov 30;2019:6521218*. doi: 10.1155/2019/6521218. PMID: 31885809; PMCID: PMC6914882. 2. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Lickavetsky Valery, Ma Jui, De Simone Francesco and Forninsky Semyon. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 3. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Therapy*. 2012; 29: 99–104. 4. Зубовский И. Б., Поливанов В. М., Баузин А. Е. и др. Перспективные ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anesthresiology.2020.0315>.



Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом

О.Л. Москаленко¹, Р.А. Яскевич^{1,2}, Е.Л. Давыдов^{✉2}

¹ НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия;

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

✉ devgenii@bk.ru

Аннотация

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца, являющаяся серьезнейшей проблемой современной кардиологии и медицины в целом. В настоящее время показатели смертности от ишемической болезни сердца снижаются благодаря достижениям в области диагностики, лечения и контроля факторов риска. Хронические заболевания оказывают важное и неблагоприятное влияние на качество жизни, и хорошо известно, что его улучшение является конечной и важной целью современной медицины.

Цель. Изучение показателей качества жизни и факторов, влияющих на его снижение у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 115 мужчин с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), из которых 67 имели метаболический синдром (МС). МС диагностировали на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов 2009 года. Качество жизни (КЖ) и степень его снижения определяли с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982) в адаптации Т.А. Айвазян и соавт. (1989).

Результаты. Среди обследуемых мужчин с ХИБС, имеющих МС, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 70% обследованных. Снижение КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, чаще отмечалось у лиц с пятикомпонентным сочетанием МС. Самыми частыми кластерами МС среди мужчин с различными уровнями снижения КЖ были трех- и четырехкомпонентные сочетания, включающие абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемические нарушения.

Заключение. Установлено, что у мужчин с ХИБС снижение показателей КЖ в значительной степени было обусловлено наличием метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая ишемическая болезнь сердца, качество жизни.

Для цитирования: Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Показатели качества жизни у мужчин, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца при коморбидной ассоциации с метаболическим синдромом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 90–96. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00501

Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease with comorbid association with metabolic syndrome

Oga L. Moskalenko¹, Roman A. Yaskevich^{1,2}, Evgeny L. Davydov^{✉2}

¹ Research Institute of medical problems of the North – a separate division of «Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center» Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia;

² Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

✉ devgenii@bk.ru

Annotation

The leading position in the structure of causes of death from cardiovascular diseases is occupied by coronary heart disease, which is the most serious problem of modern cardiology and medicine in general. Mortality rates from coronary heart disease are now on the decline, thanks to advances in diagnosis, treatment, and risk factor management. Chronic diseases have an important and adverse effect on the quality of life, and it is well known that its improvement is the ultimate and important goal of modern medicine.

The purpose. The study of quality of life indicators and factors influencing its decline in men with chronic coronary heart disease, with comorbid association with metabolic syndrome.

Materials and methods. 115 men with chronic ischemic heart disease were examined, of which 67 had metabolic syndrome. Metabolic syndrome was diagnosed based on the criteria of clinical recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology in 2009. The quality of life and the degree of its decline were determined using the methodology developed by A.G. Gladkov et al. (1982) adapted by T.A. Ayvazyan et al. (1989).

Results. Among the surveyed men with chronic coronary heart disease and metabolic syndrome, quality of life indicators of varying degrees of decline were found in more than 70% of the surveyed. A decrease in quality of life in men with chronic coronary heart disease with metabolic syndrome was more often observed in individuals with a five-component combination of metabolic syndrome. The most frequent metabolic syndrome clusters among men with different levels of quality of life decline were three- and four-component combinations, including abdominal obesity, arterial hypertension and dyslipidemia disorders.

Conclusion. It was found that in men with chronic coronary heart disease, the decrease in QoL was largely due to the presence of the metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, chronic ischemic heart disease, quality of life.

For citation: Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Davydov E.L. Indicators of quality of life in men with chronic ischemic heart disease with comorbid association with metabolic syndrome. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 90–96 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00501

Введение

Среди неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят наибольший вклад в глобальное бремя болезней и признаны ведущей причиной смертности во всем мире [1].

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся серьезнейшей проблемой современной кардиологии и медицины в целом [2, 3]. В большинстве стран ИБС считается одной из важных причин глобальной заболеваемости и смертности, а также серьезным экономическим бременем [1]. Сегодня показатели смертности от ИБС снижаются благодаря достижениям в области диагностики, лечения и контроля факторов риска [4], однако бремя заболевания остается высоким [1]. У пациентов с ИБС наблюдаются значительные физические и психические проблемы, ухудшение показателей качества жизни (КЖ), связанных со здоровьем [5–7].

Нет сомнений в том, что хронические заболевания оказывают важное и неблагоприятное влияние на КЖ, хорошо известно, что его улучшение – конечная и важная цель современной медицины [7–14]. Качество жизни – предиктор общего самочувствия, что является важным результатом при лечении любого хронического заболевания [15–19]. Но, несмотря на очевидную важность роли КЖ в здравоохранении и медицине, продолжают концептуальные и методологические дебаты о значении КЖ и о том, как его следует измерять [18].

Снижение показателей КЖ у больных ИБС может быть обусловлено течением основной сердечно-сосудистой и коморбидной патологии [16, 20]. Известно, что показатели КЖ у больных ИБС связаны с профилем коронарного риска и долгосрочным сердечно-сосудистым прогнозом [21]. Имеются данные, что КЖ у пациентов с ИБС было связано с немодифицируемыми демографическими факторами риска, такими как пол, возраст и уровень образования [22]. В соответствии с предыдущими исследованиями пациенты с ИБС и неблагоприятными метаболическими факторами риска – сахарным диабетом, ожирением и центральным ожирением – имели низкие показатели КЖ [23]. Немаловажен и уровень социальной, психической и физической активности [24, 25].

Метаболический синдром (МС) широко распространен, его частота ежегодно растет в развивающихся и в развитых странах [26–28]. Установлено, что МС имеет многофакторную этиологию, при которой важны факторы психосоциальные, генетические и окружающей среды [29, 30]. Также имеются данные, что кроме медицинских последствий МС может оказывать неблагоприятное влияние и на КЖ пациента, связанное со здоровьем [31–36]. В большинстве исследований показано, что МС связан с более низкими показателями КЖ [37–39]. Однако в ряде исследований ассоциации между КЖ и МС не были установлены [40–42].

Цель исследования. Изучение показателей КЖ и факторов, влияющих на его снижение у мужчин, имею-

щих хроническую ишемическую болезнь сердца (ХИБС) при коморбидной ассоциации с МС.

Материалы и методы: В исследование приняли участие 115 мужчин с ХИБС, находящиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярск. В основную группу вошли мужчины с МС – 67 человек (средний возраст – 63 [58; 69] года). Группа сравнения – мужчины без МС, 48 человек (средний возраст – 65 [59; 74] лет). Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($p=0,276$).

Исследование проводили с учетом этических принципов, применяемых в медицинских исследованиях с участием человека в качестве их субъекта, согласно требованиям WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Диагноз ХИБС устанавливали на основе критериев клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО, 2020) при наличии соответствующих жалоб и анамнестических данных, результатов велоэргометрической пробы или тредмил-теста [2].

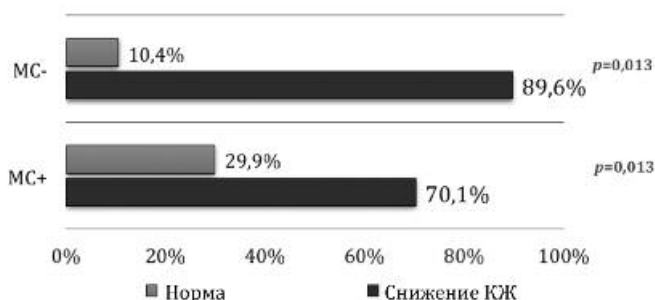
МС диагностировался на основе критериев клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [41]. Основанием для установления у пациента диагноза МС было наличие основного признака – центрального (абдоминального) ожирения (АО) и не менее двух дополнительных критериев: артериальной гипертонии (АГ), гипергликемии натощак или нарушения толерантности к углеводам, снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП), повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП), повышения уровня триглицеридов (ТГ).

Оценку и степень снижения КЖ проводили с использованием методики, разработанной А.Г. Гладковым и соавт. (1982) и адаптированной для исследования аспектов общего благополучия у больных с гипертонической болезнью Т.А. Айвазян и соавт. (1989) [42]. Полученный респондентами по всем разделам опросника суммарный показатель КЖ (СПКЖ) в баллах позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных его показателей – о главных причинах изменения КЖ. За нормативные показатели КЖ принимали значения, равные 0 или превышающие его. Показатели от -2 до -4 баллов расценивали как снижение КЖ в легкой степени, от -5 до -7 – умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели ≥ -8 баллов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 26. Сравнительный анализ частот категориальных признаков проводили с применением критерия χ^2 (Chi-square). Представленные медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q₁; Q₃] количественные признаки анализировали с использованием U-теста Манна–Уитни. Критический уровень

Рис. 1. Показатели качества жизни у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, имеющих метаболический синдром, и без него.

Примечание: MS+ – лица, имеющие метаболический синдром; MS- – лица, не имеющие метаболического синдрома.
 Fig. 1. Quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having and not having metabolic syndrome.
 Note: MS+ - individuals with metabolic syndrome; MS- - individuals with no metabolic syndrome.



статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что среди мужчин с ХИБС, имеющих MS, медиана СПКЖ составила – 5 [-7; 0] балла, среди лиц без MS – -5,0 [-7; -3] балла ($U=1417,5$; $Z=1,1$; $p=0,281$) соответственно.

Показатели КЖ различной степени снижения встречались статистически значимо чаще как у лиц с диагностированным MS – 70,1%, так и у обследованных мужчин без MS – 89,6% соответственно (рис. 1).

При анализе ассоциации различных уровней КЖ среди мужчин с диагностированным MS выявлено, что значительное снижение КЖ отмечалось у 31,9% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 40,4% и легкое снижение КЖ – у 27,7% лиц (рис. 2). При этом среди мужчин с MS умеренное снижение КЖ встречалось чаще в сравнении со значительно и легким сниженным КЖ: 40,4% vs 31,9% ($\chi^2=0,7$, $df=1$, $p=0,391$) и 40,4% vs 27,7% ($\chi^2=1,7$, $df=1$, $p=0,192$). Выявленные различия не имели статистической значимости.

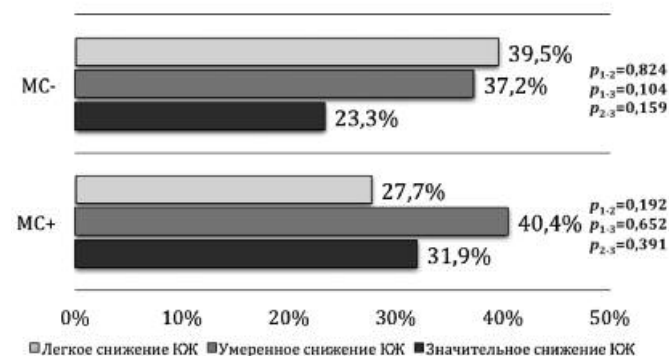
Среди мужчин с ХИБС, не имеющих MS, значительное снижение КЖ отмечалось у 23,3% обследуемых. Умеренное снижение КЖ было выявлено у 37,2% и легкое снижение КЖ у 39,5% лиц. Среди мужчин с ХИБС, не имеющих MS, чаще встречалось легкое снижение КЖ, однако эти различия не имели статистической значимости: 39,5% vs 37,2% ($\chi^2=0,05$, $df=1$; $p=0,824$) и 39,5% vs 23,3% ($\chi^2=2,65$, $df=1$; $p=0,104$).

Следует отметить, что среди мужчин с ХИБС, имеющих MS, число лиц с умеренным и выраженным снижением КЖ было выше в сравнении с лицами без MS: 40,4% vs 37,2% ($\chi^2=0,01$, $df=1$; $p=0,754$) и 31,9% vs 23,3% ($\chi^2=0,84$, $df=1$; $p=0,359$) соответственно.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что среди обследуемых с ХИБС, имеющих MS, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 70% обследованных, среди которых в 40,4% случаях выявлено умеренное снижение КЖ.

Рис. 2. Ассоциация различных уровней качества жизни с метаболическим синдромом у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца

Примечание: MS+ – лица, имеющие метаболический синдром; MS- – лица, не имеющие метаболического синдрома.
 Fig. 2. Association of various life quality levels with metabolic syndrome in males with chronic coronary artery disease.
 Note: MS+ - individuals with metabolic syndrome; MS- - individuals with no metabolic syndrome.



Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований. Р.Р. Saboya и соавт. (2016), обобщая результаты 30 исследований, в которых приняли участие 62 063 пациента, пришли к заключению, что в большинстве случаев MS в значительной степени был связан с низкими показателями КЖ [19]. В исследовании Л.Е. Смирновой и соавт. (2022) выявлено более выраженное снижение показателей КЖ у пациентов с MS по шкале SF-36 преимущественно за счет физического и психического компонентов здоровья, что может свидетельствовать об уменьшении адаптационного потенциала у этой категории пациентов [35]. В ходе проспективного когортного исследования, проведенного на Тайване Y.H. Lin и соавт. (2021), было установлено, что по сравнению с лицами, у которых не было MS, у пациентов с MS отмечалось значительное снижение КЖ по шкалам психического здоровья и жизненной активности психологического компонента здоровья опросника SF-36 [40]. В свою очередь, Ю.А. Фоминых и соавт. (2019) отметила снижение показателей КЖ у лиц, имеющих MS, только за счет физического компонента здоровья при нормальных показателях психологического компонента КЖ [36]. В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что независимо от наличия MS среди обследуемых мужчин и женщин с АГ, показатели КЖ различной степени снижения встречались у более 2/3 обследованных в обеих группах. При этом среди мужчин и женщин с АГ, имеющих MS, число лиц со значительным снижением КЖ было выше [37, 42].

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

Установлено, что у мужчин с ХИБС, имеющих MS, наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с пятикомпонентным кластером MS – 82,4% в сравнении с трех- – 64,0% ($\chi^2=0,2$, $df=1$; $p=0,658$) и четырехкомпо-

Рис. 3. Показатели качества жизни у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, имеющих различные сочетания компонентов метаболического синдрома.
Fig. 3. Quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having various combinations of metabolic syndrome components.

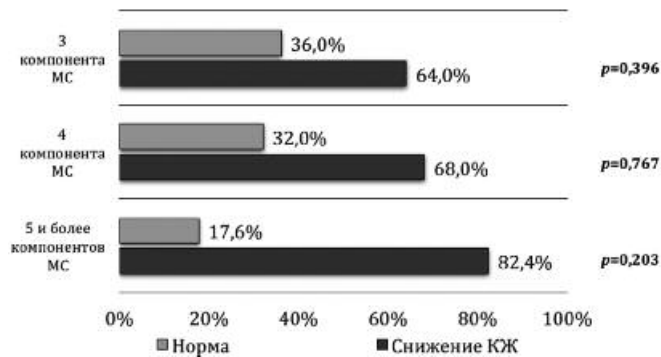


Рис. 4. Ассоциация уровней качества жизни с различными сочетаниями компонентов метаболического синдрома у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца.
Fig. 4. Association of various life quality levels with various combinations of metabolic syndrome components in males with chronic coronary artery disease.

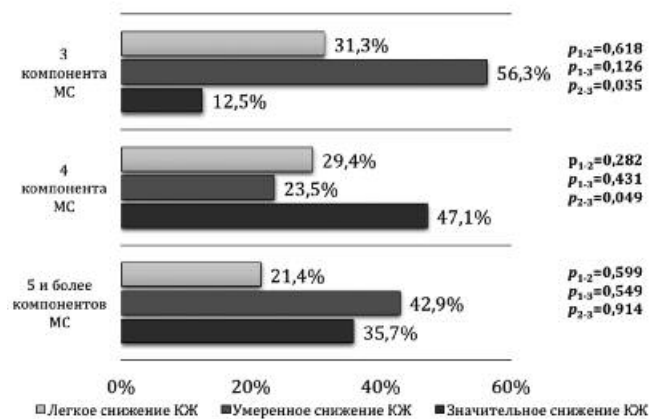
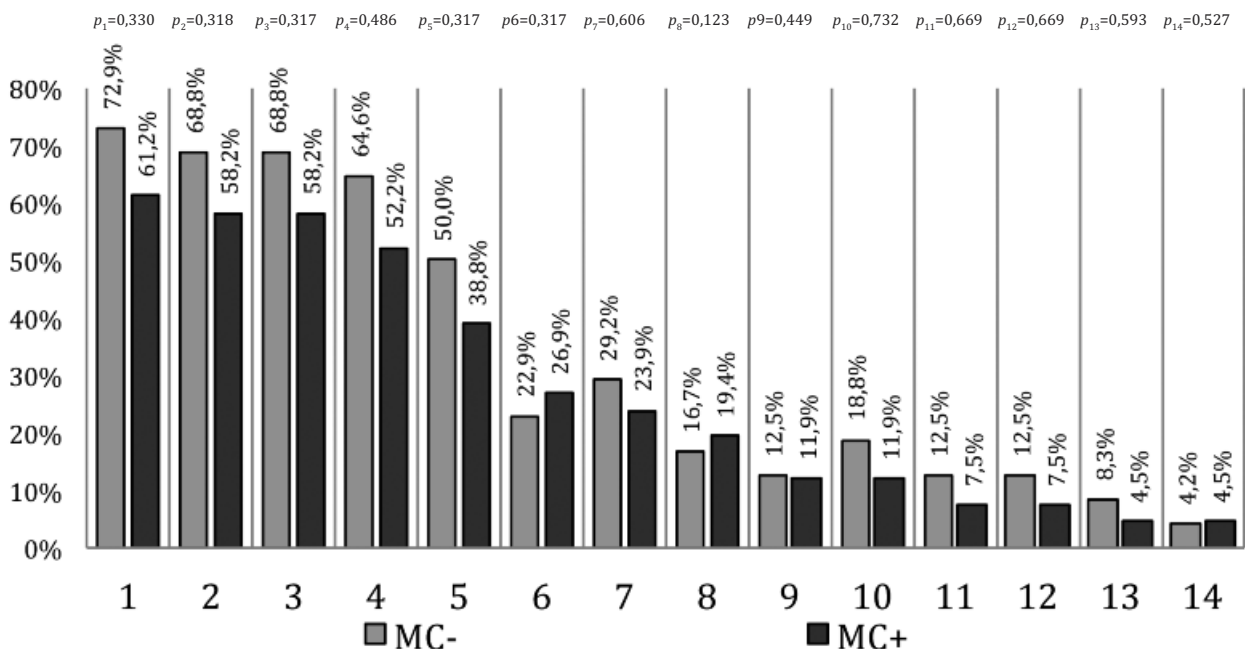


Рис. 5. Факторы, влияющие на показатели качества жизни у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, имеющих метаболический синдромом и без него.

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

Fig. 5. Factors affecting the quality of life indicators in males with chronic coronary artery disease having and not having metabolic syndrome.
 Note: MS+ - individuals with metabolic syndrome; MS- - individuals with no metabolic syndrome; 1 - decreased activity of daily life; 2 - need for treatment; 3 - dietary restrictions; 4 - self-restraint; 5 - constraints to physical exercise and sports; 6 - changes in sexual activity; 7 - constraints to recreation and leisure; 8 - limited communication with loved ones; 9 - limitations in employment; 10 - income decline; 11 - changes in communication with colleagues; 12 - demotion; 13 - changes in communication with relatives; 14 - smoking cessation.



нентным – 68,0% ($\chi^2=0,43$, $df=1$; $p=0,510$) кластерами соответственно. Однако у мужчин с АГ, имеющих МС в упомянутом выше исследовании [42], наибольшая частота снижения КЖ отмечалась у лиц с четырехкомпонентным кластером МС.

На следующем этапе исследования было проанализировано влияние различных кластеров МС на степень снижения КЖ у мужчин с ХИБС (рис. 4). Установлено, что среди обследованных чаще отмечалось умеренное снижение КЖ: при трехкомпонентном – 56,3% и пяти-

компонентном – 42,9% сочетаниях. У лиц с четырехкомпонентным кластером МС чаще отмечалось значительное снижение КЖ – 47,1%. При этом у лиц с трех- и пятикомпонентными сочетаниями эти различия имели статистическую значимость.

Также было установлено, что самыми частыми кластерами МС среди мужчин с ХИБС с различными уровнями снижения КЖ были следующие сочетания компонентов МС. При легком снижении КЖ сочетание АО, АГ и гиперХС ЛПНП – 23,1%; при умеренном снижении КЖ сочетание АО, АГ и гиперХС ЛПНП – 36,8%; при выраженном снижении КЖ сочетание АО, АГ, ГТГ и гиперХС ЛПНП – 26,7% соответственно.

Далее был проведен анализ причин, влияющих на снижения КЖ у мужчин с ХИБС, имеющих МС, который позволил выявить следующие особенности (рис. 5). В большинстве случаев снижение КЖ мужчины с ХИБС как с МС, так и без него связывали со снижением активности в повседневной жизни – 61,2% vs 72,9% ($\chi^2=0,95$, $df=1$; $p=0,330$), с необходимостью лечиться – 58,2% vs 68,8% ($\chi^2=1,0$, $df=1$; $p=0,318$), с ограничениями в питании – 58,2% vs 68,8% ($\chi^2=1,0$, $df=1$; $p=0,317$) и с ограничением себя в чем-либо – 52,2% vs 64,6% ($\chi^2=0,48$, $df=1$; $p=0,486$).

Следует отметить, что аналогичные частые причины снижения КЖ были характерны и для мужчин с АГ в проведенном нами ранее исследовании [23].

Литература / References

- Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 2019;28(10):2641-50. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V. et al. Stabil'naya ishemiicheskaya bolezn' serdtsa. *Klinicheskie rekomendatsii 2020* [Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 (in Russian)].
- Yao F, Bo Y, Zhao L et al. Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017. *Nutrients* 2021;13:1-10. DOI: 10.3390/nu13124475
- Safiri S, Karamzad N, Singh K et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(2):420-31. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab213
- Cauter JV, Bacquer D, Clays E et al. Return to work and associations with psychosocial well-being and health-related quality of life in coronary heart disease patients: Results from EUROASPIRE IV. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(13):1386-95. DOI: 10.1177/2047487319843079
- Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR et al. Metabolic syndrome and quality of life: A systematic review. *Rev Lat Am Enferm* 2016;24:e2848.
- Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. и др. Влияние социально-экономических факторов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(3):103-20. Kozlov E.V., Derevyannykh E.V., Balashova N.A. et al. Influence of socio-economic factors on the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in conditions of comorbidity. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(3):103-20 (in Russian).
- Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Оценка качества жизни у больных с артериальной гипертензией на Крайнем Севере и в Сибири. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(3-2):105-12. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-3-2-105-112
- Moskalenko O.L., Yaskevich R.A. Assessment of the quality of life in patients with arterial hypertension in the Far North and Siberia. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(3-2):105-112. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-3-2-105-112 (in Russian).
- Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(1-2):178-84. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-178-184
- Moskalenko O.L., Yaskevich R.A. Assessment of the quality of life in patients with arterial hypertension (literature review). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(1-2):178-84. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-178-184 (in Russian).
- Филимонова Л.А., Борисенко Н.А., Алексеев И.А. и др. Мониторинг качества жизни у пациентов артериальной гипертензии старших возрастных групп. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(1):2. Filimonova L.A., Borisenko N.A., Alekseev I.A. et al. Monitoring the quality of life in patients with arterial hypertension in older age groups. *Modern problems of science and education*. 2017(1):2 (in Russian).
- Яскевич Р.А., Кочергина К.Н. и др. Влияние выраженности тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных артериальной гипертензией. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5-2):146-51. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-146-151
- Yaskevich R.A., Kochergina K.N. et al. Influence of the severity of anxiety and depressive disorders on the quality of life of patients with arterial hypertension. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5-2):146-51 (in Russian).
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Алексеев И.А., Харьков Е.И., Иванов А.Г. и др. Особенности показателей качества жизни до и после проведения школы по артери-

- альной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста. *В мире научных открытий*. 2018;10(4):204-22.
- Alekseev IA, Khar'kov EI, Ivanov AG et al. Peculiarities of indicators of quality of life before and after the school on arterial hypertension in elderly and senile patients. *In the world of scientific discoveries*. 2018;10(4):204-22 (in Russian).
14. Градская А.И. Влияние ишемической болезни сердца и коморбидной патологии на качество жизни больных пожилого возраста. *Медицинская сестра*. 2022;24(7):20-2. DOI: 10.29296/25879979-2022-07-04
 - Gradskaya A.I. Influence of coronary heart disease and comorbid pathology on the quality of life of elderly patients. *Medical sister*. 2022;24(7):20-2. DOI: 10.29296/25879979-2022-07-04 (in Russian).
 15. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Rus J Education and Psychology* 2022;13(1-2):136-43. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-1-2-136-143
 - Moskalenko O.L., Yaskevich R.A. Factors affecting the quality of life in patients with arterial hypertension (literature review). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(1-2):136-43. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-1-2-136-143 (in Russian).
 16. Liang X, Zhang P, Luo S et al. The association of quality of life and personality characteristics with adolescent metabolic syndrome: a cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19(1):160. DOI: 10.1186/s12955-021-01797-7
 17. Wang HH, Lee DK, Liu M et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23(3):189-230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
 18. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д. и др. Влияние аффективных расстройств на самооценку качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):68-75. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-68-75
 - Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Nonka T.G. et al. Influence of affective disorders on self-assessment of the quality of life in patients with chronic ischemic heart disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):68-75. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-68-75 (in Russian).
 19. de Siqueira Valadares LT, de Souza LSB, Salgado Júnior VA et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2022;22(1):327. DOI: 10.1186/s12889-022-12753-5
 20. Le J, Dorstyn DS, Mpofu E et al. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the International Classification of Functioning Disability and Health. *Qual Life Res* 2018;27:2491-503. DOI: 10.1007/s11136-018-1885-5
 21. Pai HC, Hu YF, Chao SY, Chen HM. Study on the Correlation between Continuity of Care and Quality of Life for Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23):9125. DOI: 10.3390/ijerph17239125
 22. Conde-Pipó J, Bouzas C, Mariscal-Arcas M, Tur JA. Association between Functional Fitness and Health-Related Quality of Life in the Balearic Islands' Old Adults with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2022;14(9):1798. DOI: 10.3390/nu14091798
 23. Lin YH, Chang HT, Tseng YH et al. Changes in metabolic syndrome affect the health-related quality of life of community-dwelling adults. *Sci Rep* 2021;11(1):20267. DOI: 10.1038/s41598-021-99767-y
 24. Barham A, Ibraheem R, Zyoud SH. Cardiac self-efficacy and quality of life in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):290. DOI: 10.1186/s12872-019-01281-7
 25. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
 26. Haaf P, Ritter M, Grize L et al. Quality of life as predictor for the development of cardiac ischemia in high-risk asymptomatic diabetic patients. *J Nucl Cardiol* 2017;24:772-82. DOI: 10.1007/s12350-016-0759-x
 27. Богданова О.Г., Мыльникова И.В. Метаболический синдром: ситуация в мире, клинико-диагностические критерии и факторы риска (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020;99(10):1165-9. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1165-1169
 - Bogdanova O.G., Mylnikova I.V. Metabolic syndrome: the situation in the world, clinical diagnostic criteria and risk factors (literature review). *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(10):1165-69. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1165-1169 (in Russian).
 28. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Health-related quality of life and risk of composite coronary heart disease and cerebrovascular events in the Moli-sani study cohort. *Heart J Prev Cardiol* 2018;25:287-97. DOI: 10.1177/2047487317748452
 29. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. и др. Метаболический синдром: оценка качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11-28. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28
 - Moskalenko O.L., Smirnova O.V., Kasparov E.V. et al. Metabolic syndrome: assessment of quality of life, levels of anxiety and depression in patients. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11-28. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28 (in Russian).
 30. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Структура психологических расстройств больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;12(4-2):340-48. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-4-2-340-348
 - Moskalenko O.L., Smirnova O.V., Kasparov E.V. et al. Metabolic syndrome: assessment of quality of life, levels of anxiety and depression in patients. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11-28. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28 (in Russian).
 31. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Яскевич Н.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с метаболическим синдромом (обзор литературы). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(3-2):126-33. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-3-2-126-133
 - Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Yaskevich N.A. Factors affecting the quality of life in patients with metabolic syndrome (literature review). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(3-2):126-33. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-3-2-126-133 (in Russian).
 32. Москаленко О.Л., Яскевич Р.А., Яскевич Н.А. Факторы, влияющие на качество жизни у больных с различными фенотипами ожирения. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(4-2):143-51. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-4-2-143-151
 - Moskalenko O.L., Yaskevich R.A., Yaskevich N.A. Factors affecting the quality of life in patients with various obesity phenotypes (literature review). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2022;13(4-2):143-51. DOI: 10.12731/2658-4034-2022-13-4-2-143-151 (in Russian).
 33. Смирнова Л.Е., Яковлева М.В., Мурашова Л.А. и др. Влияние метаболического синдрома на психологические особенности и качество жизни у больных артериальной гипертензией. Человек и его здоровье. 2022; 25 (3): 24-31. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/03
 - Smirnova L.E., Yakovleva M.V., Murashova L.A. et al. Influence of the metabolic syndrome on the psychological characteristics and quality of life in patients with arterial hypertension. Man and his health. 2022;25(3):24-31. DOI:10.21626/vestnik/2022-3/03 (in Russian).
 34. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит*. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019;3(20(395):46-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-46-50
 - Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P. et al. Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome. *Medical Alphabet*. Series «Practical Gastroenterology». 2019;3(20(395):46-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-46-50 (in Russian).
 35. Adjei NK, Samkange-Zeeb F, Kebede M et al. Racial/ethnic differences in the prevalence and incidence of metabolic syndrome in high-income countries: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2020;9:134. DOI: 10.1186/s13643-020-01400-y
 36. Liu CC, Chang HT, Chiang SC et al. Sex differences in relationships between metabolic syndrome components and factors associated with health-related quality of life in middle-aged adults living in the community: a cross-sectional study in Taiwan. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):76. DOI: 10.1186/s12955-018-0910-2
 37. Marcos-Delgado A, Hernández-Segura N, Fernández-Villa T et al. The Effect of Lifestyle Intervention on Health-Related Quality of Life in Adults with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):887. DOI: 10.3390/ijerph18030887
 38. Mei YX, Wu H., Zhang H.Y. et al. Health-related quality of life and its related factors in coronary heart disease patients: results from the He-

- nan Rural Cohort study. *Sci Rep* 2021;11(1):5011. DOI: 10.1038/s41598-021-84554-6
39. Mohammad Al Qadire, Fatima AL Hosni, Laila Al-Daken et al. Quality of Life and Its Predictors among Patients with Selected Chronic Diseases. *Nursing Forum* 2023;2023:6657164 DOI: 10.1155/2023/6657164
40. Ambroselli D, Masciulli F, Romano E et al. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients* 2023;15:640. DOI: 10.3390/nu15030640
41. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Литвин А.Ю. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (2-й пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8 6 (S2); 1-29.
42. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 1989;9:43-6.
43. Chazova I.E., Mychka V.B., Litvin A.Yu. et al. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;6(S2);1-29 (in Russian).
44. Аувазьян Т.А., Зайцев В.П. Study of the quality of life of patients with hypertension. *Cardiology*. 1989;9:43-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москаленко Ольга Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4268-6568

Яскевич Роман Анатольевич – др. мед. наук, доц., вед. науч. сотр., ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». E-mail: gre-ll@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697

Давыдов Евгений Леонардович – др. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО. Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Поступила в редакцию: 13.07.2024

Поступила после рецензирования: 23.07.2024

Принята к публикации: 01.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga L. Moskalenko – Cand. Sci. (Boil.), Senior Research Officer, Scientific Research Institute of medical problems of the North. E-mail: olga_olgaol@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4268-6568

Roman A. Yaskevich – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher Officer, Scientific Research Institute of medical problems of the North. E-mail: gre-ll@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697

Davydov Evgeny Leonardovich – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at department of propedeutics of internal diseases and therapy with a postgraduate course. V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Received: 13.07.2024

Revised: 23.07.2024

Accepted: 01.08.2024



Лекция

Общность патогенетических гастроэнтерологических механизмов развития остеопороза и сахарного диабета

Е.В. Доскина ✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉ evd-evd2008@yandex.ru

Аннотация

Ежегодно отмечается рост больных сахарным диабетом (СД). Следовательно, увеличивается и число больных с осложнениями СД – диабетической полинейропатией, остеопорозом (ОП) и др. СД и ОП имеют много общих патогенетических звеньев, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и гепато-биллиарной системы. Своевременное раннее начало лечебно-профилактических мероприятий позволяет предотвратить развитие осложнений в виде переломов у пациентов с диабетопорозом. Подбор адекватной сахароснижающей терапии невозможен без тщательного самоконтроля и оценки гликемии. Выбор глюкометра – важная часть терапевтического обучения и лечения пациента с СД как на начальных стадиях, так и при наличии осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, патогенез, гипогликемия, самоконтроль.

Для цитирования: Доскина Е.В. Общность патогенетических гастроэнтерологических механизмов развития остеопороза и сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 98–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00502

Lecture

Similarity of the gastrointestinal mechanisms underlying the development of osteoporosis and diabetes mellitus

Elena V. Doskina ✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉ evd-evd2008@yandex.ru

Abstract

There is an annual increase in patients with diabetes mellitus (DM). Consequently, the number of patients with complications of diabetes mellitus is also increasing – diabetic polyneuropathy, osteoporosis (OP), etc. Diabetes mellitus and osteoporosis have many common pathogenetic links, especially from the gastrointestinal tract and the hepatobiliary system. Timely early initiation of therapeutic and preventive measures helps to prevent the development of complications in the form of fractures in patients with diabetoporosis and OP and DM. The selection of adequate hypoglycemic therapy is impossible without meticulous self-monitoring and assessment of glycemia. The choice of a blood glucose meter is an important part of the therapeutic training and treatment of a patient with diabetes mellitus, both in the initial stages and in the presence of complications.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, pathogenesis, hypoglycemia, self-control.

For citation: Doskina E.V. Similarity of the gastrointestinal mechanisms underlying the development of osteoporosis and diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 98–106. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00502

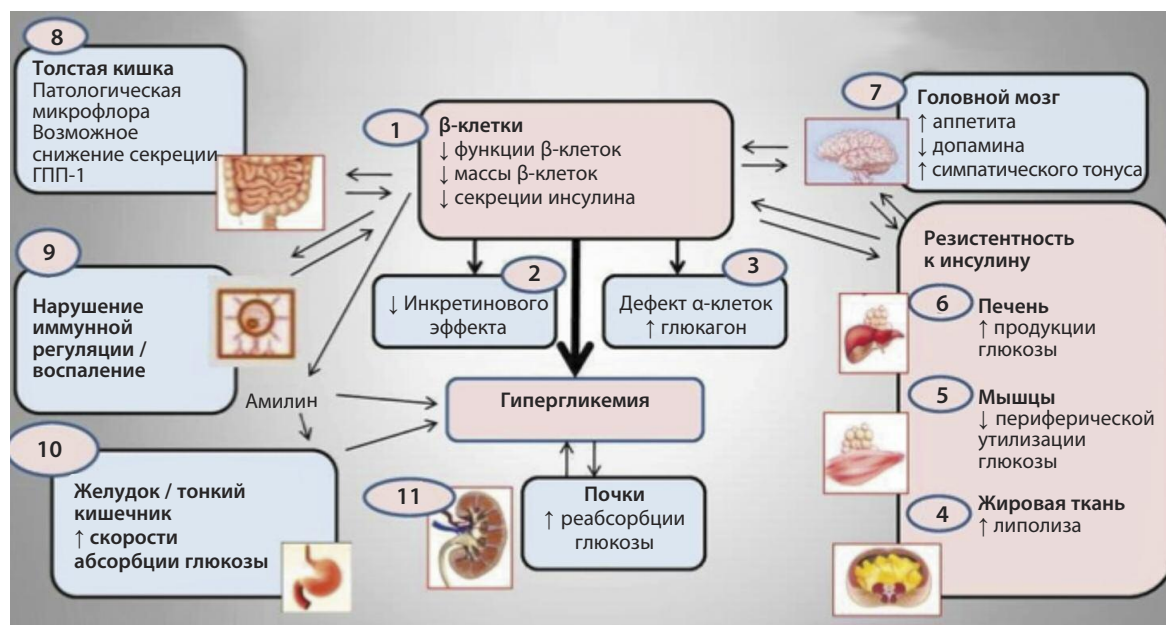
С каждым годом увеличивается количество больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2030 г. СД будут страдать 643 млн человек, а к 2045 г. – 783 млн [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 21,2% женщин и 6,3% мужчин старше 50 лет во всем мире страдают от остеопороза (ОП) [2, 3]. Сочетание СД и ОП называют двойной пандемией, незамеченным осложнением СД, диабетопорозом, безмолвной эпидемией и т.д. [4, 5].

Патогенез ОП при СД многогранен, многие его звенья одинаковы для СД и диабетопороза – глюкозотоксичность, воспаление, изменение микробиоты и др. Известно 11 звеньев патогенеза СД 2. Бесспорно, ключевая роль принадлежит β -клетке – недостаточный ответ на

гипергликемию, обусловленный дисфункцией β -клетки и нарушением секреции инсулина, однако роль остальных факторов не менее значима. На рис. 1 представлена β -ориентированная модель патогенеза диабета.

Неоспорима взаимосвязь большинства звеньев – взаимно отягощающее и взаимодополняющее влияние. Важна роль гипергликемии, обусловленная «дефектами β -клетки», – снижением функциональной способности и массы β -клетки, а также уменьшением секреции инсулина. Таким образом, очевидна необходимость тщательного контроля уровня гликемии как в медицинских учреждениях, так и самими пациентами (это декларируется «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6].)

Рис. 1. β -Ориентированная модель сахарного диабета 2-го типа. 11 звеньев патогенеза.
 Fig. 1. β -Oriented model of type 2 diabetes mellitus. 11 pathogenetic components.



Важными звеньями патогенеза СД 2 являются органы желудочно-кишечного тракта, значительная роль принадлежит патологическим изменениям в печени.

В последнее время понятие «гепатогенный диабет», впервые предложенное в 1906 г. для обозначения взаимосвязи между СД 2 и циррозом печени (ЦП), приобрело новое звучание, интерес к нему растет [7–9]. По результатам ряда исследований подтверждена ассоциация неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и нарушенной толерантности к глюкозе/СД как отдельно, так и в рамках метаболического синдрома (МС) [10, 11].

Фиброгенез играет одну из ключевых ролей в развитии, особенно в прогрессировании хронических заболеваний печени (ХЗП), независимо от этиологического фактора заболевания. Он развивается вследствие избыточного накопления основных видов внеклеточного матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозаминогликанов, протеогликанов, эластина и др.). Нарушается обмен веществ между гепатоцитом и синусоидальной кровью (капилляризация синусоидов), формируются порто-венозные шунты, нарушающие перфузию синусоидов, что ведет к развитию портальной гипертензии и связанных с ней осложнений. В то же время продолжающаяся пролиферация гепатоцитов в условиях разрастания соединительной ткани и измененного микроокружения приводит к прогрессированию нарушений. Несомненно, ключевую роль в развитии нарушений углеводного обмена при ХЗП играет инсулинорезистентность.

С другой стороны, активно рассматривается роль гепатокинов (гормонов, синтезируемых печенью) как потенциальных медиаторов инсулинорезистентности (ИР) при некоторых ХЗП. Гепатокины, секретируясь,

действуют аутокринно и паракринно на гепатоциты, оказывают эндокринный эффект, действуя на отдаленные ткани-мишени, включая скелетную мускулатуру, жировую ткань, сосуды, поджелудочную железу.

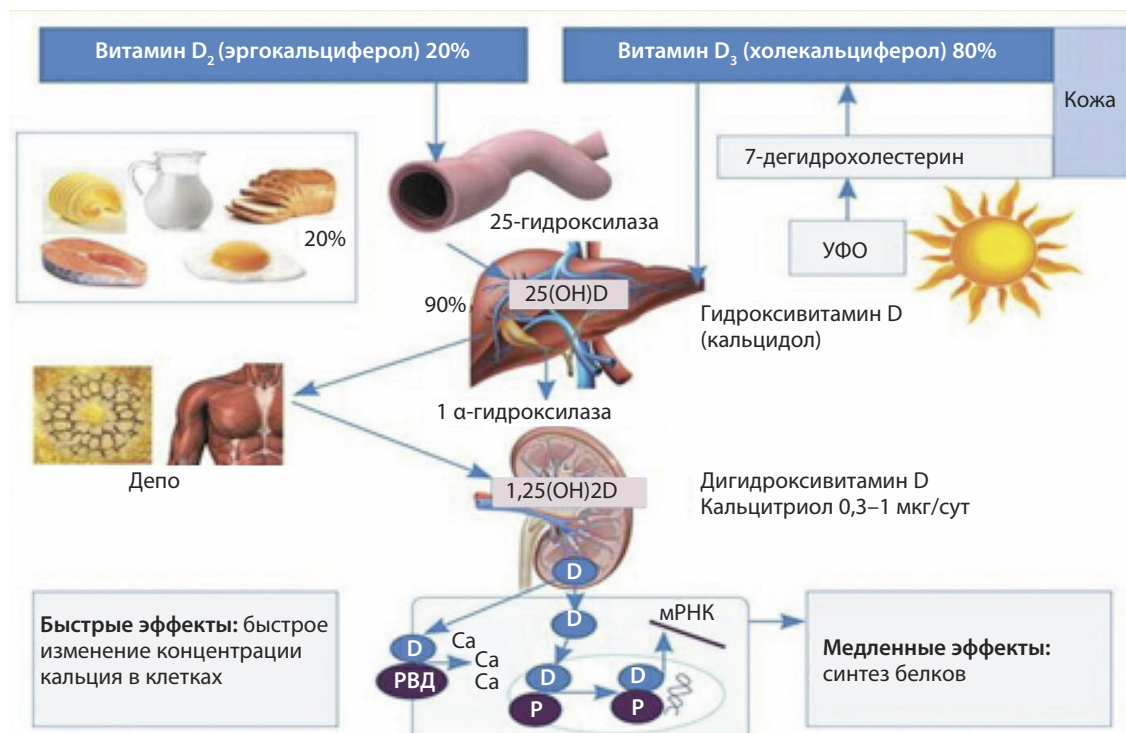
Важно отметить, что гепатокин фетуин-А, активно синтезируемый при выраженном накоплении свободных жирных кислот (СЖК) в печени, значительно усиливает воспаление печеночной ткани и активизирует развитие инсулинорезистентности как в самой печени, так и в мышцах. Это происходит за счет ингибирования гепатокином тирозинкиназной активности рецептора инсулина. В то же время это способствует нарушению его аутофосфорилирования и инсулинового сигналинга в периферических тканях.

В проспективном когортном исследовании EPIC-Potsdam было установлено, что фетуин-А является независимым предиктором развития СД 2 [12]. Нарушение продукции гепатокинов ассоциировано с процессом воспаления, развитием стеатоза и снижением белково-секреторной функции печени. Повышенный внутривенный уровень триглицеридов индуцирует изменения в транскрипции гепатокинов и процессинге в эндоплазматическом ретикулуме, что ведет к сниженной секреции ряда гепатокинов и повышенной секреции других. Данные процессы индуцируют развитие ИР, эктопическую аккумуляцию жира, воспаление и др. [13, 14].

Печень играет важную роль в метаболизме витамина D (рис. 2).

Метаболизм витамина D представляет собой многоэтапное гидроксирование. На первом этапе метаболизма витамин D комплексируется с витамин-D-связывающим белком (VDBP) и альбумином и транспортируются в печень. Далее в купферовских клетках печени

Рис. 2. Метаболизм витамина D.
Fig. 2. Vitamin D metabolism.



под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP2A4) холекальциферол и эргокальциферол путем гидроксирования превращаются в первый активный метаболит – 25-гидроксивитамин D-кальцидиол (25(OH)D). По результатам исследований по идентификации ферментов, осуществляющих реакции гидроксирования витамина D₃ до 25(OH)D₃, доказано, что в этой реакции задействованы изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6 [15–17].

Известны факторы заболевания, при которых нарушается образование 25(OH)D: это болезни печени, генетически детерминированное снижение или лекарственная индукция, создающая блок активности α-гидроксилазы при применении таких лекарственных препаратов, как люминал, другие противосудорожные препараты, глюкокортикоиды и др. Их действие обусловлено конкуренцией за связь с конвертирующим ферментом [18]. Таким образом, могут возникать условия для эндогенного дефицита витамина D даже при достаточном экзогенном его поступлении. В то же время всасывание витамина D существенно зависит от присутствия других нутриентов [19] и состояния верхних отделов ЖКТ.

Не менее интересен второй этап гидроксирования. При активном участии транспортных белков (VDBP) 25(OH)D₃ переносится в почки (рис. 2). Комплекс 25(OH)D₃/VDBP взаимодействует с эндоцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев – мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25(OH)D₃ из

клубочкового фильтрата. В почках при помощи митохондриального фермента семейства цитохрома P450 1α-гидроксилазы (CYP27B1) и 24-гидроксилазы 25(OH)D₃ гидроксится до биологически высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D).

Скорость образования 1,25(OH)2D зависит от многих факторов – сывороточной концентрации кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), фосфата и др. ПТГ непосредственно стимулирует синтез 1,25(OH)2D, активируя 1-α-гидроксилазу, CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев. Кроме того, на концентрацию ПТГ по механизму обратной связи влияет как уровень самого активного метаболита витамина D₃, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови [17].

Более 50% объема кости составляют минеральные вещества. Поэтому для поддержания оптимальной костной массы необходимо регулярное поступление кальция (Ca), достаточное для возмещения его ежедневных потерь. В зависимости от возраста содержание Ca в организме может колебаться в пределах от 0,8 до 1,7%, что в абсолютных значениях составляет около 25–30 г у новорожденных и 850–1400 г у взрослых. 99% кальция локализовано в костях скелета в виде кристаллов гидроксиапатита (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Костная ткань является основным депо кальция в организме, лишь 1% кальция находится во внеклеточной жидкости и мягких тканях.

Важный аспект: пациенты с осложнениями СД, например с синдромом диабетической стопы или коморбидными патологиями (ожирением 2-й степени и

выше), ограничены в передвижениях. Таким образом, у них нарушаются и процессы гидроксирования (первый этап гидроксирования – кожа и УФ-излучение, см. рис. 2) витамина D. Имеют значение и особенности питания ряда пациентов с СД (отсутствие в рационе продуктов, обогащенных витамином D, см. рис. 2), что усугубляет положение по обеспеченности данным важным компонентом.

Основным механизмом, обеспечивающим всасывание 90% кальция, является витамин D-зависимый, активный транспорт кальция через энтероциты, который активизируется при дефиците витамина D. Наряду с кальцитриолом основной формой витамина D, ответственной за регуляцию активного транспорта кальция в ЖКТ, является $25(\text{OH})\text{D}_3$ его метаболит, принимающий активное участие в этом процессе. Эффективность абсорбции кальция существенно возрастает, если на фоне терапии витамином D уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ повышается с 50 до 80 нмоль/л и не изменяется при дальнейшем росте концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$. Снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ до величин менее 80 нмоль/л в силу различных причин вызывает повышение выработки паратормона (ПТГ), а повышенный уровень ПТГ, в свою очередь, стимулирует костную резорбцию, что ассоциируется с высоким риском переломов.

Важно отметить, что среди 23 500 белков протеома человека функции 2145 белков (что составляет 9%) в той или иной мере зависят от уровней кальция. Внекостные физиологические последствия гипокальциемии на организм обусловлены нарушениями активности этих белков, необходимых для формирования структуры соединительной ткани, регуляции процессов воспаления, синтеза нейромедиаторов, передачи сигналов по нервным окончаниям, переработки углеводов и липидов, а также гомеостаза крови, поддержания артериального давления. Показано, что глубокий дефицит кальция способствует формированию глюкозотолерантности, гиперпаратиреоза и гипертонии уже в течение 2–3 недель.

В настоящее время применяют термины «остеогенность», или «остеотропность», в отношении микронутриента. Остеогенность (остеотропность) подразумевает участие того или иного микронутриента в механизмах роста или/и репарации костной ткани. Центральным механизмом ее репарации является формирование костного матрикса – структурной основы соединительной ткани, состоящей из гелеобразного вещества на основе гиалурона, коллагеновых и эластиновых волокон и, собственно, самих клеток – остеоцитов. Костный матрикс, который служит основой для усвоения кальция скелетом, на 90% состоит из коллагена 1-го типа. В то же время в активную фазу репарации кости отмечается повышение синтеза уже коллагена 3-го типа. Синтез одного только коллагена зависит от обеспеченности организма целого ряда остеогенных микронутриентов, к

которым относятся витамин D_3 , кальций, цинк, марганец, бор, медь, магний, железо. Время репаративного остеогистогенеза после повреждений также существенно зависит от этих и ряда других остеогенных микронутриентов. Под остеогенностью микронутриента в данном случае понимается невозможность протекания нормального процесса восстановления костной ткани на фоне дефицита этого микронутриента. Каждый из таких «остеогенных» микронутриентов характеризуется уникальными механизмами воздействия на рост костной ткани: у магния – одни механизмы, у бора – совершенно другие. Поэтому крайне важно соблюдать баланс остеогенных нутриентов и витаминов на протяжении всей жизни человека, особенно при хронических патологиях, когда возможно индуцирование развития ОП и/или высокий риск переломов.

Для поддержания структуры костной ткани помимо активных метаболитов витамина D необходимы витамины А, С, Е, К и микроэлементы – медь, марганец, цинк, стронций, магний, железо и бор. Дефицит этих микронутриентов замедляет набор костной массы в детском и подростковом возрасте, поддержание и восстановление костной массы во взрослом возрасте и способствует ускоренной потере костной массы у пожилых.

От состояния микробиома кишечника также зависит синтез витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), витамина К, фолиевой кислоты и др., что крайне важно для пациентов с СД [20]. Нейротропные витамины участвуют и стимулируют ряд необходимых для функционирования нервной ткани биохимических реакций, в том числе синтез белков и липидов, выработку нейромедиаторов, снижают активность перекисного окисления липидов, обладают собственным анальгетическим действием и потенцируют эффекты ряда препаратов (например, обезболивающих при терапии нейропатической боли). Так, в развитии диабетической полинейропатии (ДПН), являющейся грозным осложнением сахарного диабета, важную роль играет дефицит нейротропных витаминов, сопровождаемый нарушением всасывания углеводов и изменением биодоступности пероральных препаратов (сахароснижающих, витаминов, микроэлементов и др.). В большинстве исследований доказано, что факторами риска развития ДПН являются выраженность нарушений углеводного обмена, стаж СД, возраст больных (в основном старший), полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы [21, 22]. Есть пять основных теорий формирования и развития ДПН: теория полиолсорбитолового шунта, недостаточности миоинозитола, эндоневральной микроангиопатии, прямого глюкозотоксического действия и оксидативного стресса.

Метаболические нарушения на фоне хронической гипергликемии и дефицита инсулина приводят к активации полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола и снижением содержания миоинозитола. Вследствие этого развиваются гиперосмоляр-

Рис. 3. Основные звенья патогенеза диабетической полинейропатии.
Fig. 3. Major components of the diabetic polyneuropathy pathogenesis.



ность, отек и демиелинизация нервных волокон. Недостаток миоинозитола, основного источника энергии, вызывает замедление скорости проведения нервного импульса. На рис. 3 представлены основные этапы патогенеза ДПН.

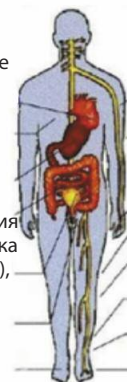
Блокада гексозоаминового пути утилизации глюкозы приводит к накоплению глюкозо-6-фосфата, что, в свою очередь, активирует протеинкиназы-С с образованием большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Все это приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и нарушению функций структур нервных клеток, например аксоплазматического тока. Супероксид индуцирует разрушение митохондриальной ДНК, в результате происходит активация специальных полимераз (PARP), которые блокируют обмен глюкозы.

Выявлена ассоциация сроков развития ДН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, это коррелирует с представлением о ведущей роли митохондриаль-

Рис. 4. Диабетическая нейропатия.
Fig. 4. Diabetic neuropathy.

ВЕГЕТАТИВНАЯ

Кардиальная: «денервированное сердце», безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии
Бессимптомные гипогликемические состояния
Желудочно-кишечная: нарушения перистальтики, дистония желудка и пищевода (гастропарез, рвота), запоры. Усиленная моторика кишечника (диарея)
Урогенитальная: дистония мочевого пузыря, эректильная дисфункция
Трофические нарушения: отеки ног, безболевые язвы в местах давления
Нарушения терморегуляции и потоотделения



ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ

Парестезии/онемение
Боли в ногах
Нарушение чувствительности: язвы, ожоги, раны
Атрофия мышц конечностей
Парез мышц
Гипо- или арефлексия

ного супероксида в формировании поздних осложнений СД.

На фоне оксидативного стресса у больных СД происходит образование большого числа свободных радикалов из-за слабости собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов), что приводит к усилению нарушений обмена глюкозы.

ДПН отличается многообразием симптоматики и полиорганностью проявлений (рис. 4).

У пациента независимо от возраста с проявлениями вегетативной и периферической ДПН повышен риск падений, а следовательно, переломов. В табл. 1 суммированы факторы риска падений у пациентов с ДПН. У пациентов с ОП падения в большинстве случаев приводят к переломам, что еще больше усугубляет течение ОП и СД.

К факторам риска падений у пациентов с СД также относятся:

- ретинопатия, катаракта, макулодистрофия и другие офтальмологические осложнения;
- нарушения чувствительности (температурной, тактильной, болевой, вибрационной), сочетание нескольких видов повышает риск падений;

Таблица 1. Причины повышенного риска падений при диабетической полинейропатии
Table 1. Cause of the increased risk of falls associated with diabetic polyneuropathy

Проявления вегетативной нейропатии	Причина	Риск падений	Проявления периферической нейропатии	Причины
Бессимптомная гипогликемия	Бессимптомная гипогликемия	Высокий ↑	Парестезии	Неустойчивость
Дистония желудка и пищевода	Гастропарез, рвота		Онемение	
Урогенитальные проявления	Дистония мочевого пузыря		Нарушения чувствительности	
Трофические нарушения	Отеки ног, неустойчивость		Атрофия мышц	
		Парез мышц		
			Гипо- или арефлексия	

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора цели терапии по HbA_{1c}*,**
Table 2. Algorithm for individualized choice of HbA_{1c} therapy goals*,**

Категории пациентов Клинические характеристики/риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний*** и/или риска тяжелой гипогликемии****	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

**Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

***Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

****Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек стадий 3–5, деменция.

Примечание. Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения [6].

- ожирение;
- прием лекарственных препаратов (полипрагмазия);
- гипогликемия;
- возраст;
- когнитивный дефицит (другие виды психических нарушений);
- полиморбидные и коморбидные заболевания и др.

Суммируя общность этиопатогенетических факторов в развитии ОП, СД и его осложнения ДПН, где ведущими факторами являются гипогликемия, глюкозотоксичность и инсулинорезистентность, отметим важность достижения индивидуализированных целевых значений гликемии (табл. 2) [6].

Важный аспект достижения целевых значений гликемии – это не только эффективная терапия, но и тщательный самоконтроль. По данным ряда исследований, ежегодно в России пациенты самостоятельно проводят около 1 млрд измерений глюкозы в капиллярной крови [23].

Для самоконтроля уровня глюкозы крови целесообразно применять индивидуальные глюкометры. Есть приборы с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также с функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности [24]. При уровне глюкозы плазмы <5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ±0,8 ммоль/л, при уровне глю-

козы плазмы ≥5,6 ммоль/л 95% измерения должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ±15%.

Важный показатель – частота самоконтроля гликемии. Согласно клиническим рекомендациям [6], она зависит от степени достижения целевых уровней гликемического контроля и вида сахароснижающей терапии:

- в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля – не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 часа после еды, перед сном, периодически ночью);
- в дальнейшем (при достижении целевых уровней гликемического контроля) в зависимости от вида сахароснижающей терапии:
 - интенсифицированная инсулинотерапия: не менее 4 раз в сутки (перед едой через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью); дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию, а также если предстоят действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами);
 - пероральная сахароснижающая терапия и/или арГПП-1 и/или базальный инсулин: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; возможно уменьшение частоты самоконтроля гликемии при ис-

пользовании только препаратов с низким риском гипогликемии;

- готовые смеси инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;
- диетотерапия: не менее 1 раза в неделю в разное время суток.

В ряде случаев рекомендуется более частое или дополнительное исследование, например:

- перед физическими нагрузками и после них;
- при подозрении на гипогликемию;
- если предстоят действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами);
- при назначении «новой» терапии коморбидной или полиморбидной патологии (например, золендроновой кислоты пациенту с ОП);
- при травмах, стрессе, простудных заболеваниях, ортодонтических и стоматологических манипуляциях;
- во время беременности и др.

При самоконтроле очень важна точность определения уровня глюкозы, от этого зависят правильность и адекватность терапии. При анализе данных пациентов в реальной клинической практике было выявлено несколько основных сложностей, с которыми сталкиваются при самоконтроле:

- Недостаточное нанесение крови на тест-полоску. В некоторых современных системах, к которым относится Контур Плюс Уан (Contour Plus One), достаточно коснуться заборным концом тест-полоски капли крови, и он легко втянет ее в себя. Если объем образца окажется недостаточным для корректного тестирования, прибор подаст сигнал и пациент сможет дополнительно нанести кровь из той же капли, так работает технология «Второй шанс», делать еще один прокол не потребуется и, что крайне важно, точность измерения при этом не изменится.

- Особенности пациента, влияющие на ведение дневника самоконтроля и своевременность и аккуратность его заполнения, – данная проблема также с успехом решена. Например, глюкометр Контур Плюс Уан имеет увеличенный объем памяти, ее емкость рассчитана на 800 результатов измерений, неограниченное количество измерений хранится в облаке Контур (Contour), связанном с приложением Контур Диабитис. В системе мониторинга гликемии Контур Плюс Уан потенциально предусмотрена возможность синхронизации необходимых данных со смартфоном и ведения электронного дневника самоконтроля гликемии в соответствии с рекомендациями врача. Для этого потребуется установить на смартфон бесплатное мобильное приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes).

В системе Контур Плюс Уан есть «Умная подсветка», которая мгновенно сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах, выше или ниже

диапазона целевого значения. Цветовой индикатор горит тремя цветами, предоставляя мгновенную и понятную обратную связь. Цвета интуитивно понятны, используется принцип светофора: красный (опасность) – гипогликемия, желтый (осторожно) – гипергликемия, зеленый – нахождение в целевом диапазоне. Важна индивидуализация (см. табл. 2), у глюкометра есть возможность выполнить настройку целевых значений индивидуально и уже по ним получать обратную связь с помощью цветовой индикации.

В глюкометре Контур Плюс Уан используется фермент, устойчивый к действию неглюкозных сахаров (за исключением ксилозы), кислорода, парацетамола, аскорбиновой и ацетилсалициловой кислот: флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа (ФАД-ГДГ). Медиатор, передающий электрический потенциал на электрод тест-полоски, также обеспечивает высокую избирательность, минимизирует погрешности, связанные с условиями хранения и interfering субстанциями. В конструкции Контур Плюс Уан предусмотрен специальный электрод, определяющий гематокрит для внесения необходимых соответствующих корректировок в результаты измерения гликемии.

Крайне важно поддерживать целевые значения гликемии и не допускать гипогликемических состояний. Для пациента определяющими критериями при выборе средств самоконтроля являются доступность тест-полосок в аптечной сети, удобство и простота. Всем этим требованиям отвечает система Контур Плюс Уан:

- тест-полоски есть в наличии в аптечной сети;
- можно начать пользоваться сразу после покупки – глюкометр не требует дополнительных настроек;
- большой экран для просмотра результата;
- маленькая капля крови – 0,6 мкл;
- время измерения 5 секунд.

Заключение

Принимая во внимание общность патогенетических механизмов развития ОП и СД, а также возможность развития ОП не как самостоятельного заболевания, а как осложнения СД, высокий риск падений (в силу множества причин), а следовательно, и риск переломов (вне зависимости от гендерных и возрастных аспектов), целесообразно:

- раннее обследование пациентов с целью выявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена и нарушений минеральной плотности костной ткани. При выявлении нарушений (остеопении или ОП) необходимо начать патогенетическую терапию и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение падений и переломов [25, 26];

- тщательный самоконтроль гликемии с использованием современных, точных и удобных для пациента глюкометров для предотвращения тяжелых гипогликемий и более своевременного и гибкого подбора сахаро-

снижающей терапии, учитывающий индивидуальные особенности;

- терапия СД с достижением и поддержанием индивидуализированных целевых значений гликемии;
- профилактика осложнений СД;

– систематическое обучение пациентов и членов их семей в специализированных школах для больных СД и ОП [27].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. URL: <https://idf.org/>
2. Ali D, Tencerova M, Figeac F. et al. The pathophysiology of osteoporosis in obesity and type 2 diabetes in aging women and men: The mechanisms and roles of increased bone marrow adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:981487. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* (2006) 17:1726-33. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4
4. Sanjay Kalra, Ameya Joshi, Nitin Kapoor. Osteoporosis and diabetes: The dual pandemics. *J Pak Med Assoc* 2022 Aug;72(8):1663-4. DOI: 10.47391/JPMA.22-86
5. Карманный справочник по остеопорозу. Под ред. С.Л. Феррари, К. Ру. Пер. с англ. под ред. проф. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР, 2020. Pocket guide to osteoporosis. Edited by N. S.L. Ferrari, K. Ru. Per. see edited by N. Prof. O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR, 2020 (in Russian).
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2023. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. Moscow, 2023 (in Russian).
7. Borst SE. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine* 2004;23(2-3):177-82. DOI: 10.1385/ENDO:23:2-3:177
8. Yang YM, Seki E. TNF α in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2015;3(4):253-61. DOI: 10.1007/s40139-015-0093-z
9. Coffin CS, Fraser HF, Panaccione R, Ghosh S. Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) use for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):479-84. DOI: 10.1002/ibd.21336
10. Sawada M, Kiyono T, Nakashima S et al. Molecular mechanisms of TNF- α -induced ceramide formation in human glioma cells: P53-mediated oxidant stress-dependent and independent pathways. *Cell Death Differ* 2004;11(9):997-1008. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401438
11. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40
Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms for the development of insulin resistance. *Sakharnyi Diabet*. 2014;17(2):29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40 (in Russian).
12. Stefan N, Fritsche A, Weikert C et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(10):2762-7. DOI: 10.2337/db08-0538
13. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017;20(5):335-43. DOI: 10.14341/DM9372
Mishina E.E., Mayorov A.Yu., Bogomolov P.O. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a cause or consequence of insulin resistance? *Sakharnyi Diabet* 2017;20(5):335-43. DOI: 10.14341/DM9372 (in Russian).
14. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Часть 1: общие механизмы этиологии и патогенеза. *Терапевтический архив*. 2019;10:106-11. Kalmukova Z.A., Kononenko I.V., Mayorov A.Yu. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Part 1: General mechanisms of etiology and pathogenesis. *Therapeutic Archive*. 2019;10:106-111. (in Russian).
15. Distribution of Pharmacogenetic Polymorphisms and the Intervention Effects of Folic Acid Combined with Vitamin D in Community-based Patients with H-type Hypertension;27(6):704-10. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0457
16. Naimov Dilshod Qayim o'g'li Peculiarities of the use of prepat in vitamin d deficiency <https://www.sciencebox.uz/index.php/sjeg/article/view/9127>
17. Jeffrey D. Roizen, Michael A. Levine – The role of genetic variation in CYP2R1, the principal vitamin D 25-hydroxylase, and CYP3A4 in vitamin D homeostasis Volume Two: *Health, Disease and Therapeutics* 2024;341-357. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S09780323913386000173>
18. Slominski AT, Tuckey RC, Jenkinson C et al. Alternative pathways for vitamin D metabolism Volume One: Biochemistry. *Physiology and Diagnostics* 2024;85-109. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S097803239133867000015>
19. Weber F. Absorption mechanisms for fat-soluble vitamins and the effect of other food constituents. *Prog Clin Biol Res* 1981;77:119-135.
20. Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in invariant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *J Immunol* 2011;186(3):1384-90. DOI: 10.4049/jimmunol.1002545
21. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):14-20. Dyakov D.A., Akbasheva O.E. Oxidative stress and the proteolysis system in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2022;25(1):14-20 (in Russian).
22. Khutami C, Sumiwi SA, Khairul Ikram NK, Muchtaridi M. The Effects of Antioxidants from Natural Products on Obesity, Dyslipidemia, Diabetes and Their Molecular Signaling Mechanism. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2056. DOI: 10.3390/ijms23042056.
23. Светлова О.В., Гурьева И.В. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2015;7:48-50. Svetlova O.V., Guryeva I.V. A new level of technology is a new level of self-control in the management of diabetes mellitus. *Medical advice*. 2015;7:48-50 (in Russian).
24. Национальный стандарт РФ. URL: The national standard of the Russian Federation. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>
25. Остеопороз. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4
Osteoporosis. Clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4 (in Russian).
26. Дефицит витамина D. Клинические рекомендации. URL: Vitamin D deficiency. Clinical recommendations. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf (in Russian).
27. Методическое руководство Организация работы кабинета «Школа для пациентов с сахарным диабетом» Разработчик методического руководства: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» 2022 г. URL: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/files/pdf/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%88%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BC%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D1%82%D0%Bo_%D1%81%20%D0%BF%D0%BE%D1%80%D1%8F%D0%B4%D0%BA%D0%BE%D0%BC%202012%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%Bo_01.08.2022%20%283%29.pdf
Methodological guidance Organization of the office «School for patients with diabetes mellitus» Developer of the methodological guidance: Public organization «Russian Association of Endocrinologists» 2022 . URL: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/files/pdf/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%88%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BC%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D1%82%D0%Bo_%D1%81%20%D0%BF%D0%BE%D1%80%D1%8F%D0%B4%D0%BA%D0%BE%D0%BC%202012%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%Bo_01.08.2022%20%283%29.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Доскина Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц., врач высшей категории, доц. каф. эндокринологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: evd-evd2008@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0940-3469

Поступила в редакцию: 02.10.2024

Поступила после рецензирования: 18.10.2024

Принята к публикации: 24.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Doskina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: evd-evd2008@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0940-3469

Received: 02.10.2024

Revised: 18.10.2024

Accepted: 24.10.2024



Лекция

Как лечить, чтобы не навредить?

Е.В. Кульчавеня✉

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия;
Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск, Россия
✉urotub@yandex.ru

Аннотация

Показана сложность подбора медикаментозной терапии пациентам с интеркуррентными заболеваниями, обоснован выбор препаратов при вынужденной полипрагмазии, оказывающих наименьший спектр нежелательных последствий. Среди когорты больных хроническим циститом есть и те, у которых гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП) протекает под маской цистита, и пациентки с коморбидностью ГАМП и циститом. Разумеется, стандартная терапия цистита не позволит нормализовать мочеиспускание. Таким образом, восстановление нормального мочеиспускания у больных ГАМП можно рассматривать как метод профилактики и лечения цистита и наоборот. В лечении мультиморбидных и возрастных пациентов с ГАМП препаратом выбора является тропсия хлорид, поскольку он обладает рядом уникальных химических и фармакокинетических свойств: тропсия хлорид является положительно заряженным соединением четвертичной аммония, что не позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер, тропсия хлорид не метаболизируется системой цитохрома P450, что существенно снижает возможность лекарственного взаимодействия, тропсия хлорид выводится в неизменном виде с мочой в качестве активного исходного соединения, обеспечивая дополнительно местную активность для достижения быстрого и пролонгированного эффекта. Другое распространенное заболевание в практике амбулаторного уролога – хронический простатит. Термин «хронический простатит», равно как и «синдром хронической тазовой боли», включает ряд различных симптоматических моделей, многие его аспекты до сих пор остаются загадкой. Связь окислительного стресса с воспалением и воспалительными реакциями несомненна. Доказано, что воспалительные макрофаги выделяют глутатионилированный пероксиредоксин-2, который затем действует как «сигнал опасности», запуская выработку фактора некроза опухоли- α . Подчеркивают, что повреждение ДНК, в основном из-за окислительного стресса, является основной причиной нарушения функции сперматозоидов. Однако окислительный стресс вызывают модифицируемые факторы, и использование простых мер, в частности прием комплекса антиоксидантов, может снизить его уровень. Антиоксидантными свойствами обладают витамины А, Е и С; микроэлементы цинк, медь и селен; глутатион, карнитин, N-ацетилцистеин, коэнзим Q10, карнозин, L-аргинин, ликопин, ресвератрол, миоинозитол, фолиевая кислота, α -липовая кислота, пентоксифиллин, кверцетин и другие вещества. Рекомендуем обратить внимание на антиоксидантный витаминно-минеральный комплекс Селцинк®. Плюс, в состав которого входят как неферментные низкомолекулярные антиоксиданты: α -токоферол (47 мг), β -каротин (4,8 мг), аскорбиновая кислота (180 мг), так и микроэлементы – цинк (7,2 мг) и селен (50 мкг).

Ключевые слова: цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, гиперактивный мочевого пузыря, хронический цистит, м-холинэргетики, тропсия хлорид, спазмекс, антиоксиданты, селцинк.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Как лечить, чтобы не навредить? *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 107–112. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00503

Lecture

How to treat not causing harm?

Ekaterina V. Kulchavenya✉

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
Medical center "Avicenna", Novosibirsk, Russia
✉urotub@yandex.ru

Abstract

Difficulty selecting drug therapy for patients with intercurrent diseases is demonstrated, selection of drugs exerting the narrowest spectrum of undesirable effects in cases of compulsory polypharmacy is substantiated. In the cohort of patients with chronic cystitis there are patients with overactive bladder (OAB) occurring under the guise of cystitis and female patients with comorbid OAB and cystitis. Obviously, standard therapy for cystitis does not ensure restoration of normal urination in such patients. Thus, restoration of normal urination in patients with OAB can be considered as the cystitis prevention and treatment method and vice versa. When treating multimorbid and elderly patients with OAB, trospium chloride is the drug of choice, since it has a number of unique chemical and pharmacokinetic properties: trospium chloride is a positively charged quaternary ammonium compound, which does not allow it to cross the BBB; trospium chloride is not metabolized by the cytochrome P450 system, which significantly reduces the possibility of drug interaction; trospium chloride is excreted unchanged in urine as an active parent compound, ensuring extra local activity to achieve rapid and prolonged effect. Chronic prostatitis is another common disease in outpatient urology practice. The term “chronic prostatitis” (CP), like the term “chronic pelvic pain syndrome” includes a number of various symptomatic models, and many aspects of CP still remain a mystery. The association of oxidative stress with inflammation and inflammatory responses is beyond doubt. It has been proven that inflammatory macrophages release the glutathionylated peroxiredoxin-2 that later acts as a “danger signal”, triggering production of tumor necrosis factor alpha. It is emphasized that damage to DNA resulting primarily from oxidative stress is the main cause of sperm dysfunction. However, oxidative stress is caused by modifiable factors, and the use of simple measures, such as taking the antioxidant complex supplement, can reduce its severity. The following substances have antioxidant properties: vitamins A, E, and C; minerals zinc, copper and selenium; glutathione, carnitine, N-acetylcysteine, coenzyme Q10, carnosine, L-arginine, lycopene, resveratrol, myo-inositol, folic acid, α -lipoic acid,

pentoxifylline, quercetin, etc. We recommend to pay attention to the Selzinc® Plus antioxidant vitamin mineral complex containing both non-enzymatic low molecular weight antioxidants (α -tocopherol (47 mg), β -carotene (4.8 mg), ascorbic acid (180 mg)) and minerals (zinc (7.2 mg) and selenium (50 μ g)).

Keywords: cystitis, lower urinary tract infections, overactive bladder, chronic cystitis, m-anticholinergics, trospium chloride, spasmex, antioxidants, selzinc.

For citation: Kulchavenya E.V. How to treat not causing harm? *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 107–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00503

Основной постулат современной и древней медицины гласит: *Primum non nocere* – «не навреди». Лечение не должно быть тяжелее самой болезни и не должно иметь серьезных побочных реакций, однако достичь этого в условиях растущей полипрагмазии вследствие мультиморбидности пациентов все сложнее.

В структуре приема уролога поликлиники 47% приходится на различные инфекции мочеполовой системы, исключая передаваемые половым путем [1]. А в этой группе пациентов преобладают страдающие хроническим циститом и хроническим простатитом.

В международном исследовании принимали участие пациентки из России, Швейцарии, Польши, Германии, Италии – всего 1841 женщина в возрасте в среднем 41 год; на каждую в среднем же приходилось около 5 эпизодов цистита в год. 34% женщин отмечали частое развитие цистита после полового контакта; 56,8% сообщили о негативном влиянии болезни на интимные взаимоотношения. Почти у половины пациенток цистит обострялся не менее 6 раз в год, у каждой четвертой рецидив развивался ежемесячно [2].

В возрасте от 1 года до 50 лет инфекции мочевыводящих путей (ИМП), в том числе рецидивирующие, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. У 27% женщин цистит рецидивирует в течение полугода, причем у 2,7% заболевание обостряется дважды за этот период [3].

Всегда ли нарушение мочеиспускания означает цистит? Буквально несколько месяцев назад в двух уважаемых журналах вышли статьи на эту тему. З.К. Гаджиева опубликовала статью «Инфекция мочевыводящих путей и гиперактивный мочевой пузырь. Есть ли связь?» в журнале «Урология» [4], а И.В. Кузьмин и соавт. разместили статью «Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели» в журнале «Урологические ведомости» [5]. Авторы единодушны в своем заключении: инфекция нижних мочевыводящих путей играет важную роль в патогенезе гиперсенсорных фенотипов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП); хроническое воспаление представляется ключевым элементом повышения чувствительности сенсорных нервов.

Выделяют две основные формы ГАМП [6]:

- нейрогенная – в основе появления ГАМП лежит неврологическое заболевание, приводящее к нарушению регуляции функции нижних мочевыводящих путей;
- ненейрогенная – вследствие инфравезикальной обструкции, ишемии стенки мочевого пузыря и дисфункции уротелия.

В сфере компетенции уролога находится ненейрогенная форма ГАМП. Ишемия стенки мочевого пузыря и дисфункция уротелия являются следствием хронического воспаления слизистой мочевого пузыря. Хроническая бактериальная колонизация мочевого пузыря, в свою очередь, может усугублять симптомы ГАМП. Дисфункция мочевого пузыря ведет к нарушению целостности мочетканевого уротелиального барьера и делает его уязвимым для инвазии уропатогенов. Нарушенная барьерная функция уротелия, недостаточная базальная пролиферация и недостаточное созревание клеток могут быть следствием хронического субуротелиального воспаления, приводящего к активации сенсорной иннервации, вызывающей ГАМП, и невозможности элиминации внутриклеточных бактериальных сообществ, вызывающих рецидивы ИМП [7].

У женщин с ГАМП чаще выявляют значимую бактериурию по сравнению со здоровыми: рост микрофлоры в титре более 10⁵ КОЕ/мл был у 6–17% пациенток с ГАМП и только у 0,5–2% женщин без ГАМП [8]. Значимую бактериурию выявили у 23% пациентов с ГАМП по сравнению с 10% в контрольной группе. Авторы настаивают на применении усовершенствованных методов выявления бактериурии у больных ГАМП, в частности идентификации бактериальной ДНК в моче. У пациентов с ГАМП могут быть латентные, невыявленные ИМП, снижающие эффективность лечения. Степень бактериурии влияет на результаты лечения ГАМП – чем меньше титр бактерий, тем выше эффективность антихолинергической терапии [9].

Патогенез ГАМП многофакторный. Мочевая инфекция и индуцированное ею воспаление – одна из ведущих причин развития ненейрогенной гиперактивности мочевого пузыря. Подытоживая, можно сказать, что среди когорты больных хроническим циститом есть и пациенты, у которых ГАМП протекает под маской цистита, и пациентки с коморбидностью ГАМП и ИМП. Разумеется, стандартная терапия по поводу цистита не позволит нормализовать у них мочеиспускание. Таким образом, восстановление нормального мочеиспускания у больных ГАМП можно рассматривать как метод профилактики и лечения ИМП и наоборот.

Для лечения ГАМП существуют м-холинолитики, остающиеся препаратами первой линии в терапии ГАМП, есть селективный агонист β_3 -адренорецепторов, активно идет наработка материала по применению пептидного регулятора, снижающего гиперрефлекторность мочевого пузыря. Однако у каждого метода есть ограничения. Одно из наиболее неприятных последствий приема м-холинолитиков – угнетение когнитив-

ных функций, что зависит от способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). По степени проникновения через ГЭБ антихолинэргические препараты распределяются следующим образом:

- наибольшая способность у оксибутирина;
- умеренная – у толтеролина, солифенацина, дарифенацина;
- минимальная – у фезотеродина;
- наименьшая – у тропия хлорида.

В США за последнее десятилетие частота деменции удвоилась, в Беларуси в 2017 г. заболеваемость деменцией составила 202,5 на 100 тыс. населения [10]. Клинические рекомендации РФ настаивают на необходимости выбора тропия хлорида в лечении ГАМП у пожилого пациента, даже если диагноз «деменция» у него не установлен. В международных руководствах с уровнем убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) также рекомендуется назначать тропия хлорид больным ГАМП, особенно при наличии когнитивных нарушений, или при приеме препаратов с конкурирующим метаболизмом с участием цитохрома P450 [11].

«Идеальная» больная циститом – это молодая небеременная женщина без сопутствующих заболеваний, аномалий развития и аллергии, обратившаяся к врачу в день появления симптомов. В действительности же мы видим мультиморбидных возрастных пациенток, требующих индивидуального терапевтического подхода и получающих несколько медикаментов – порой взаимоисключающего действия. Не всегда врач на приеме уточняет весь перечень лекарственных средств и биологически активных добавок, которые получает пациент. Полипрагмазия увеличивает частоту и тяжесть побочных эффектов из-за конкурирующего метаболизма лекарственных средств в печени с участием цитохрома P450. Цитохром P450 (CYP450) – большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов. Назначение нескольких препаратов, биодegradация которых проходит при помощи цитохрома, может привести к непредсказуемым последствиям: например, к передозировке одного из них, или, напротив, к снижению эффективности. Все м-холинолитики, за исключением тропия хлорида, метаболизируются с участием цитохрома P450, поэтому пациенту с ГАМП, который получает больше трех препаратов (включая витамины и биологически активные добавки), следует назначить тропия хлорид. Есть хорошо организованное рандомизированное исследование, показавшее высокую эффективность тропия хлорида в снижении гиперактивности пораженного туберкулезом мочевого пузыря [12] при том, что в лечении туберкулеза полипрагмазия неизбежна.

Был описан один из наиболее трагичных примеров последствий полипрагмазии. Больная рецидивирующим туберкулезом легких в течение нескольких месяцев получала от 5 до 8 медикаментозных препаратов ежедневно, прошла повторные рентгенологические ис-

следования. С целью контрацепции принимала оральный комбинированный контрацептив, однако забеременела. Фтизиатры рекомендовали прерывание беременности по медицинским показаниям, но пациентка решила сохранить ее. Были диагностированы хроническая внутриматочная инфекция, гнойный кольпит, фетоплацентарная недостаточность. Родоразрешение на 31–32-й неделе путем кесарева сечения. Вес новорожденной девочки 2670 г. Были выявлены врожденные пороки: укорочение трубчатых костей, дисплазия, незаращение мягкого неба.

Через 2 года 4 мес. на контрольном осмотре у педиатра установлено: нанизм за счет укорочения проксимальных отделов конечностей, кампомелия, деформация трубчатых костей верхних и нижних конечностей, поясничный гиперлордоз. Контрактуры тазобедренных и локтевых суставов. Множественная метаэпифизарная хондродисплазия. Деформация грудной клетки в форме «колокола» (грудная клетка маленькая, узкие ребра и межреберные промежутки). Черепно-лицевые дизморфии, запавшее переносье, лицо плоское. Расщелина мягкого неба, состояние после оперативной коррекции. Задержка речевого развития [13]. В данном клиническом наблюдении, во-первых, видно, что ряд препаратов обладает тератогенным действием, особенно когда их принимают в комплексе. Во-вторых, недостаточная эффективность оральных контрацептивов с высокой степенью вероятности объясняется конкуренцией за цитохром P450.

Одновременное применение нескольких препаратов с антихолинэргическими свойствами может приводить к кумуляции эффектов у уязвимых пожилых пациентов. Антихолинэргическое бремя (или антихолинэргическая нагрузка) может дополнительно негативно влиять как на когнитивный, так и на функциональный статус пациентов [14].

К препаратам с антихолинэргической активностью относят метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, галоперидол, дигоксин, варфарин, антидепрессанты (пароксетин, сертралин, флуоксетин). Обладают холинолитическими свойствами, но не классифицируются как таковые: преднизолон, теофиллин, дигоксин, нифедипин, ранитидин, дипиридамол, кодеин, каптоприл. Применение более пяти препаратов, одним из которых является метопролол, влечет за собой значительное снижение когнитивных функций.

В лечении мультиморбидных и возрастных пациентов с ГАМП препаратом выбора является тропия хлорид, поскольку он обладает рядом уникальных химических и фармакокинетических свойств:

- тропия хлорид – положительно заряженное соединение четвертичного аммония, что не позволяет ему проникать через ГЭБ;
- тропия хлорид не метаболизируется системой цитохрома P450, что существенно снижает возможность лекарственного взаимодействия;
- тропия хлорид выводится в неизменном виде с мочой в качестве активного исходного соединения, обес-

печивая дополнительно местную активность для достижения быстрого и пролонгированного эффекта.

Сегодня одной из наиболее важных целей лечения является повышение качества жизни пациента, которое у лиц с ИМП закономерно снижено. Так, по нашим данным [15, 16], у всех женщин, страдающих синдромом гиперактивного мочевого пузыря, сексуальная функция была снижена по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста и социального статуса. Трехмесячный курс троспия хлорида (Спазмекс®) по 30 мг ежедневно статистически значимо улучшил как параметры мочеиспускания, так и сексуальную функцию пациенток, не оказав при этом никакого влияния на их когнитивные способности и не потребовав корректировки доз препаратов, принимаемых по поводу сопутствующих заболеваний.

Другое распространенное заболевание в практике амбулаторного уролога – хронический простатит. Термин «хронический простатит» (ХП), равно как и «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ), включает целый ряд различных симптоматических моделей, многие его аспекты до сих пор остаются загадкой.

По-прежнему остается открытым вопрос: так ли абактериален абактериальный простатит? Существует так называемая парадигма «скрытого патогенеза». Инфекционно-воспалительный процесс в любых отделах урогенитального тракта может быть вызван кратковременным, но сильным воздействием на мочевыводящие пути патогена (как бактерий, так и вирусов, даже если сами по себе они не являются «уропатогенными» в классическом смысле). Микробно-вирусный фактор после этого может исчезнуть (например, уйти в персистенцию, перейти в дормантную форму) или даже может быть элиминирован при хорошем иммунитете, однако нанесенное им повреждение, запускающее патогенез, останется. Вирусные и бактериальные инфекции часто связаны с дефицитом микроэлементов, в том числе незаменимого микроэлемента селена, необходимого для адекватной работы окислительно-восстановительной группы селенопротеинов. При вирусных инфекциях в организме человека вырабатываются активные формы кислорода (АФК); их избыток может привести к развитию окислительного стресса.

Связь окислительного стресса с воспалением и воспалительными реакциями несомненна. Доказано, что воспалительные макрофаги выделяют глутатионилированный пероксиредоксин-2, который затем действует как «сигнал опасности», запуская выработку фактора некроза опухоли α . Подчеркивают, что повреждение ДНК, в основном из-за окислительного стресса, является основной причиной нарушения функции сперматозоидов. Однако есть и хорошие новости! Окислительный стресс вызывается модифицируемыми факторами, и использование простых мер, в частности прием комплекса антиоксидантов, может снизить его уровень.

Роль антиоксидантов в комплексном лечении больных ХП/СХТБ оценивается преимущественно в свете сопутствующих репродуктивных нарушений. Оксидативный стресс рассматривают как одну из основных причин снижения фертильности и мужского бесплодия и показывают роль микроэлементов (цинк, селен) и антиоксидантов (витамины А, Е и С) в перспективах их коррекции, в том числе при туберкулезе предстательной железы. Антиоксидантными свойствами обладают витамины А, Е и С; микроэлементы цинк, медь и селен; глутатион, карнитин, N-ацетилцистеин, коэнзим Q10, карнозин, L-аргинин, ликопин, ресвератрол, миоинозитол, фолиевая кислота, α -липовая кислота, пентоксифиллин, кверцетин и другие вещества.

Сейчас на рынке очень много биологически активных добавок, позиционируемых как антиоксиданты. Как подобрать оптимальную сбалансированную антиоксидантную защиту? Рекомендуем обратить внимание на антиоксидантный витаминно-минеральный комплекс Селцинк® Плюс, в состав которого входят как неферментные низкомолекулярные антиоксиданты: α -токоферол (47 мг), β -каротин (4,8 мг), аскорбиновая кислота (180 мг), так и микроэлементы – цинк (7,2 мг) и селен (50 мкг).

Бета-каротин и витамины Е и С жизненно важны для правильной регуляции физиологических функций. Существенная роль витамина Е в поддержании окислительно-антиоксидантного баланса хорошо известна, причем одновременный прием витамина С антиоксидантную защиту усиливает. Бета-каротин поддерживает иммунную систему и проявляет способность снижать окисление ЛПНП-холестерина посредством модуляции антиоксидантных ферментов.

Роль микроэлемента селена (Se) в жизни человека трудно переоценить при том, что глобально почти у миллиарда человек обнаружен дефицит Se, который играет важную роль в окислительно-восстановительном гомеостазе и антиоксидантной защите благодаря включению в жизненно важные селенопротеины. Статус селена может влиять на функцию клеток как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Влияние Se на иммунную систему многонаправленное, т. е. модулирующее активность нейтрофилов, макрофагов, естественных клеток-киллеров, Т- и В-лимфоцитов. Недостаточное потребление Se с пищей может вызвать когнитивные дисфункции и сердечную недостаточность у пожилых людей.

Микроэлемент селен участвует в антиоксидантных реакциях и необходим для нормального развития яичек, сперматогенеза и процесса конденсации сперматозоидов, он может улучшить количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию. Было получено подтверждение синергической активности селена в сочетании с витамином Е.

Микроэлемент цинк необходим для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, поскольку он участвует в стероидогенезе, развитии тестикул, потреблении кислорода сперматозоидами, конденсации ядерного хроматина, реакции акросомы, активности акрозина, стабилизации хроматина сперматозоидов и в превращении тестостерона в 5 α -дигидротестостерон.

Было показано, что дополнительное назначение биологически активной добавки, содержащей ряд микроэлементов и витаминов, включая цинк, селен, витамин А и токоферол, в комплексе лечения больных с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненной экскреторно-токсической формой бесплодия, привело к увеличению доли морфологически нормальных форм сперматозоидов в полтора раза, к повышению концентрации сперматозоидов и доли прогрессивно подвижных форм (А+В) сперматозоидов более чем в 2 раза. Ценным результатом комплексной терапии было наступление беременности у партнерш 46,1% пациентов в течение года после завершения лечения [17].

В РФ проведено интересное исследование, позволяющее рассматривать витаминно-минеральный комплекс Селцинк плюс как адаптоген, минимизирующий стресс. Сравнивали результаты лечения больных хроническим простатитом, ведущих мобильный образ жизни, часто выезжающих в командировки, и тех, чья работа была ограничена офисом. Оказалось, что унифицированная терапия улучшила качество жизни больного хроническим простатитом в 1,5 раза, а дополнительное назначение антиоксиданта – витаминно-минерального комплекса Селцинк плюс – улучшило этот показатель в 2,5 раза [18]. Авторы заключают, что витаминно-ми-

неральный комплекс Селцинк плюс, обладающий мощным антиоксидантным эффектом, не только уменьшает проявления хронического простатита и повышает качество жизни пациента, но и облегчает негативные последствия частых авиаперелетов [18].

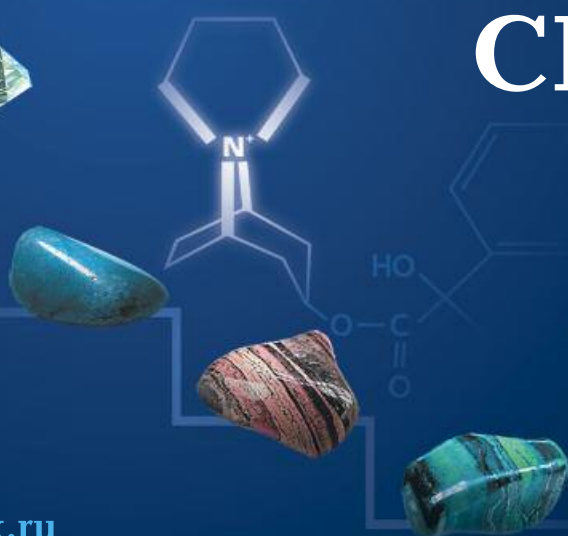
Этот препарат хорошо показал себя у разных категорий пациентов. Так, известно, что противотуберкулезная химиотерапия оказывает негативное влияние на эякулят у больных туберкулезом простаты, снижая число сперматозоидов на 23,9%, уменьшая число подвижных форм на 10,6%, сокращая число морфологически нормальных форм на 32,3%. При сперматопротективной терапии, включающей Селцинк плюс, увеличилось количество сперматозоидов на 47,8%; увеличилось число активно-подвижных форм (суммарно группы А и В) на 40,5%, повысилось количество нормальных форм сперматозоидов на 41,9% [19].

У больных неспецифическим простатитом после курса лечения Селцинк плюс (2 таблетки в течение 1 месяца) также увеличился объем эякулята на 39%, повысилось на 56% количество сперматозоидов, на 18% увеличилось число нормальных форм сперматозоидов и на 37% – общая подвижность сперматозоидов [20].

Подытоживая, можно сказать, что антибактериальные препараты в виде монотерапии недостаточны в лечении больных ХП. Этиотропная терапия важна, несомненно,



ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ
АМИН



СПАЗМЕКС®

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



PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.spasmex.ru

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ГМП)

Большая международная и российская доказательная база, высокий уровень доказательств

В отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер¹

не обладает центральными эффектами, не вызывает расстройства сна, внимания, сомноленции и пр.

Не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450¹

Хорошая переносимость троспия хлорида позволяет увеличивать дозу Спазмекса

до достижения оптимального терапевтического эффекта без ущерба его безопасности^{2,3}

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

но мы не всегда можем идентифицировать возбудителя, а эмпирическое назначение антибиотиков и химиопрепаратов чревато различными неприятными последствиями. Кроме того, грамотно подобранная патогенетическая терапия не только поможет вылечить пациента, но и позволит ему выздороветь за счет адаптации собствен-

ных защитных сил, что является лучшей профилактикой рецидива.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):16-9. Kulchavenya E.V., Kholtobin D.P., Shevchenko S.Yu. et al. The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological admission. *Experimental and clinical urology* 2015;(1):16-9 (in Russian).
- Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;18(1):107-17. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543
- Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol* 2020;38(11):2669-79. DOI: 10.1007/s00345-019-03071-4
- Гаджиева З.К. Инфекция мочевыводящих путей и гиперактивный мочевой пузырь. Есть ли связь? *Урология*. 2024;(1):153-61. DOI: 10.18565/urology.2024.1.153-161
Gadzhiyeva Z.K. Urinary tract infection and overactive bladder. Is there a connection? *Urology*. 2024;(1):153-61. DOI: 10.18565/urology.2024.1.153-161 (in Russian).
- Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Ромих В.В. Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели *Урологические ведомости*. 2024;14(1):65-79. DOI: 10.17816/uroved627461
Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Romikh V.V. Overactive bladder, inflammation and urinary tract infection: pathogenetic parallels. *Urological reports*. 2024;14(1):65-79. DOI: 10.17816/uroved627461 (in Russian).
- Peyronnet B, Mironska E, Chapple C et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019;75(6):988-1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
- Ke QS, Lee CL, Kuo HC. Recurrent urinary tract infection in women and overactive bladder – Is there a relationship? *Tzu Chi Med J* 2020;33(1):13-21.
- Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio* 2014;5(4):e01283-14. DOI: 10.1128/mBio.01283-14
- Khan Z, Healey GD, Paravati R et al. Chronic Urinary Infection in Overactive Bladder Syndrome: A Prospective, Blinded Case Control Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021 Sep 30;11:752275. DOI: 10.3389/fcimb.2021.752275
- Старцев А.И., Докукина Т.В., Голубева Т.С. и др. Показатели заболеваемости деменцией при болезни Альцгеймера и сосудистой деменцией в республике Беларусь. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2018;4(97):53-8.
Startsev A.I., Dokukina T.V., Golubeva T.S. et al. Incidence rates of dementia in Alzheimer's disease and vascular dementia in the Republic of Belarus. *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2018;4(97):53-8 (in Russian).
- Geoffrion R. Urogynaecology committee. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(11):1092-101. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35440-8
- Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение. *Урология*. 2006;(3):61-5.
Kulchavenya E.V., Brigatyuk V. Tuberculosis of the bladder: diagnosis and treatment. *Urology*. 2006;(3):61-5 (in Russian).
- Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П. и др. Туберкулез и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2017;(10):124-9. DOI: 10.18565/aig.2017.10.124-129
Reichrud T.A., Kulchavenya E.V., Myshkova E.P. et al. Tuberculosis and pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2017;10:124-9. DOI: 10.18565/aig.2017.10.124-129 (in Russian).
- Ivchenko A, Bödeker RH, Neumeister C, Wiedemann A. Anticholinergic burden and comorbidities in patients attending treatment with tropsium chloride for overactive bladder in a real-life setting: results of a prospective non-interventional study. *BMC Urol* 2018;18(1):80.
- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? *Урология*. 2021;(1):120-5. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
Kulchavenya E.V., Brigatyuk V. Hyperactive bladder in a difficult patient: which drug should I choose? *Urology*. 2021;(1):120-5. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125 (in Russian).
- Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Баранчукова А.А. Особенности лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе. *Урология*. 2021;(6):72-7. DOI: 10.18565/urology.2021.6.72-77
Kulchavenya E.V., Trayvish L.S., Baranchukova A.A. Features of the treatment of urinary disorders in postmenopausal women. *Urology*. 2021;(6):72-7. DOI: 10.18565/urology.2021.6.72-77 (in Russian).
- Выборнов С.В., Асфандияров Ф.Р., Сеидов К.С., Круглов В.А. Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(3):74-8.
Vybornov S.V., Asfandiyarov F.R., Seidov K.S., Kruglov V.A. Antioxidants in the treatment of patients with inflammatory diseases of the male reproductive system complicated by an excretory toxic form of infertility. *Experimental and clinical urology*. 2018;(3):74-8 (in Russian).
- Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на ее качество. *Вестник урологии*. 2020;8(3):13-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17
Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu. The influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality. *Bulletin of Urology*. 2020;8(3):13-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17 (in Russian).
- Кульчавеня Е.В., Осадчий А.В. Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк плюс у больных туберкулезом предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2016;18(7):22-6. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.7.22-26
Kulchavenya E.V., Osadchy A.V. The effectiveness of spermatoprotective therapy based on Selcink plus in patients with tuberculosis of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2016;18(7):22-6. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.7.22-26 (in Russian).
- 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.
Sivkov A.V., Oschepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. The efficacy and safety of Selcink Plus in patients with chronic non-infectious prostatitis and fertility disorders *Consilium Medicum*. 2011;13(7):5-9 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф.; проф. каф. физиопульмонологии, ФГБОУ ВО НГМУ, проф. каф. урологии им Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ, науч. руководитель отдела урологии Клинического госпиталя «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Поступила в редакцию: 05.09.2024

Поступила после рецензирования: 09.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ekaterina V. Kulchavenya – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Novosibirsk State Medical University, Privolzhsky Research Medical University, Medical Center "Avicenna". E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Received: 05.09.2024

Revised: 09.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Оригинальная статья

Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией

А.Ю. Тимохович¹, А.В. Бердникова^{2,3}, Н.В. Латышева^{2,3}¹ Клиника профессора Кинзерского, Челябинск, Россия;² Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия;³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Введение. Мигрень – широко распространенное хроническое заболевание, которое занимает третье место по количеству лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность, среди заболеваний нервной системы. Известна выраженная ассоциация между мигренью и депрессивными/тревожными расстройствами и имеется множество данных, свидетельствующих об общих механизмах мигрени и депрессии, в том числе вовлечение нейротрансмиттерных систем, включая кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP).

Цель: изучить эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью (ХМ) и сопутствующей депрессией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов 23–57 лет с установленными диагнозами ХМ и депрессивного расстройства. Фреманезумаб в дозировке 225 мг им вводили ежемесячно в течение 6 месяцев. Каждый месяц проводили клиническое интервью, оценку дневника головной боли, на исходном визите, через 3 и 6 месяцев – заполнение шкалы депрессии Гамильтона.

Результаты. У пациентов с ХМ и депрессией отмечено статистически значимое снижение частоты головной боли с постепенным нарастанием эффекта к 3-му месяцу терапии и его сохранением к 6-му месяцу терапии. Отмечается значимое снижение показателей депрессии согласно шкале депрессии Гамильтона.

Заключение. Фреманезумаб можно применять как один из препаратов первой линии в лечении пациентов с ХМ и сопутствующей депрессией.

Ключевые слова: мигрень, моноклональные антитела, хроническая мигрень, депрессия, фреманезумаб, CGRP.

Для цитирования: Тимохович А.Ю., Бердникова А.В., Латышева Н.В. Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 113–117. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00504

Original article

Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine and concomitant depression

A.Y. Timokhovich¹, A.V. Berdnikova^{2,3}, N.V. Latysheva^{2,3}¹ Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia;² Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia;³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Migraine is a common chronic disorder that ranks third in the disability-adjusted life years among nervous system disorders. It is well known that migraine is strongly associated with the depression/anxiety disorders; there is overwhelming data suggesting common mechanisms underlying migraine and depression, including involvement of the neurotransmitter systems, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Aim. Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine (CM) and concomitant depression.

Methods. A total of 48 patients aged 23–57 years with the established diagnosis of CM and depression took part in the study. Fremanezumab in a dose of 225 mg was administered monthly throughout 6 months. Clinical interviewing and headache diary assessment were performed every month, and the Hamilton Depression Inventory (Hamilton Depression Rating Scale) was filled during the first visit, on months 3 and 6.

Results. A significant decrease in the headache frequency with the steady increase of effect by month 3 of therapy and the effect persistence by month 6 of therapy is reported in patients with CM and depression. A significant decrease in the depression scores based on the Hamilton Depression Rating Scale is observed.

Conclusion. Fremanezumab can be used as one of the first-line drugs for treatment of patients with CM and concomitant depression.

Keywords. Migraine, monoclonal antibodies, chronic migraine, depression, fremanezumab, CGRP.

For citation: Timokhovich A.Yu., Berdnikova A.V., Latysheva N.V. Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine and concomitant depression. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 113–117 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00504

Введение

Мигрень – это хроническое заболевание с высокой распространенностью, до 14% в популяции [1]. Среди заболеваний нервной системы мигрень занимает третье место по количеству лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (DALYs – Disability Adjusted Life

Years), этот показатель представляет собой сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности. При этом у детей и подростков 5–19 лет мигрень занимает первое место по DALYs среди неврологических заболеваний, у взрослых 20–59 лет – второе место, уступая острому нарушению мозгового кровообра-

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of the patients

Количество пациентов, n	48
Пол, ж:м	42:6 (87,5%:12,5%)
Возраст, лет	40,8±10,0
Возраст дебюта ГБ, лет	20,8±9,7
Частота ГБ, дней/месяц	25 (22,8; 30)
Частота мигрени, дней/месяц	13,5 (7; 20)
Интенсивность ГБ (баллы ВАШ)	7,8±1,6

Таблица 2. Распределение показателей среди пациентов (n=48)
Table 2. Distribution of indicators among patients (n=48)

	Легкое ДР (8–13 баллов)	ДР средней степени (14–18 баллов)	ДР тяжелой степени (19–22 баллов)
Количество пациентов, n	9 (18,75%)	27 (56,25%)	12 (25%)

щения (ОНМК), и только после 60 лет перестает входить в тройку наиболее дезадаптирующих патологий нервной системы, когда на первый план выходят ОНМК и деменция [2]. Кроме этого, мигрень, в особенности ее хроническая форма, имеет большой спектр коморбидных заболеваний. Известна выраженная ассоциация между мигренью и депрессивными/тревожными расстройствами, при этом наличие депрессии у пациента с эпизодической мигренью повышает риск трансформации в хроническую форму [3] и служит прогностическим фактором более тяжелого течения мигрени и плохого ответа на лечение [4]. В литературе рассматривается как причинно-следственная связь между мигренью и депрессивным расстройством, так и общая этиология этих заболеваний. В исследовании Satyanarayana и соавт. [5], проведенном на лабораторных крысах, показан дисбаланс специфических микроРНК

при создании модели коморбидных хронической боли и депрессии с развитием центральной сенситизации (ЦС), что свидетельствует об общих эпигенетических механизмах ЦС при данных состояниях.

Кроме этого, у пациентов, страдающих мигренью и аффективными расстройствами, показаны структурные и функциональные изменения, наблюдаемые в области миндалевидного тела, передней части поясной извилины и околосерозного серого вещества [6]. Как известно, эти области играют важную роль в модуляции боли, но, помимо этого, относятся к лимбической системе, отвечающей за регуляцию эмоций.

Функционирование отдельных нейротрансмиттерных систем также может играть роль в общих звеньях патогенеза мигрени и депрессии. Кальцитонин-ген родственный пептид (Calcitonin-Gene Related Peptide, CGRP) – одна из молекул, играющих наиболее важную роль в патогенезе мигрени. Он присутствует в организме в виде двух изоформ: альфа (α) и бета (β). CGRPα отмечается преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС) в областях, ответственных за трансмиссию болевых стимулов и их сенсорную обработку, и в периферической нервной системе, являясь самым распространенным нейротрансмиттером в системе тройничного нерва [7]. Будучи мощным вазодилататором, CGRP способствует развитию и поддержанию нейрогенного воспаления, лежащего в основе патогенеза приступа мигрени [6, 7]. Известны нейропротективные функции CGRP, включающие в себя усиление антиапоптотических сигналов и увеличение секреции нейротрофинов, поддерживающих нейрогенез (фактор роста нервов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов) [8]. Однако в определенных условиях в случае сильного повреждающего агента (например, ишемии) CGRP может усиливать апоптоз нейронов гиппокампа, что может способствовать усилению депрессивной симптоматики, учитывая значение гиппокампальных изменений в патогенезе депрессии [9]. В исследованиях на животных показано повышение уровня CGRP в лобной коре, гиппокампе и миндалевид-

Рис. 1. Динамика количества дней головной боли и дней мигрени.
Fig. 1. Dynamic changes in the number of days with headache and days with migraine.

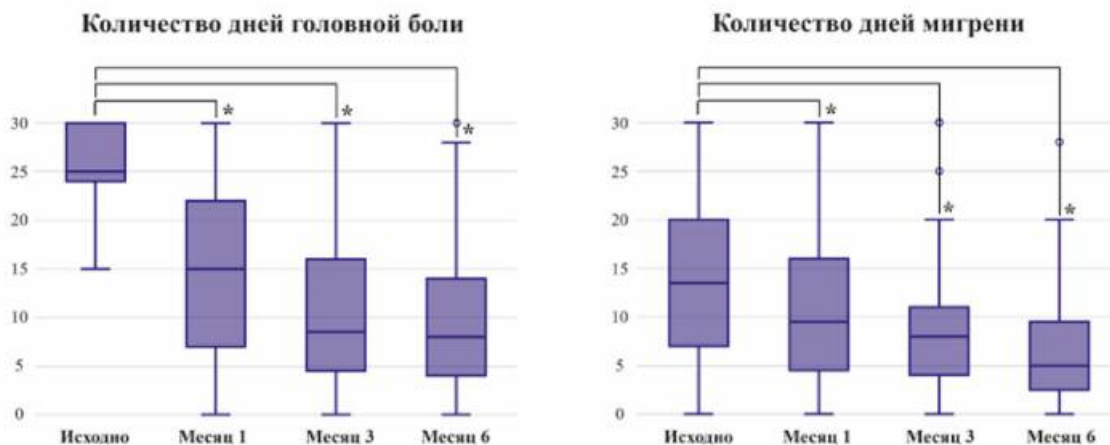


Рис. 2. Распределение ответа на терапию (количество дней ГБ).
Fig. 2. Distribution of responses to therapy (number of days with headache).

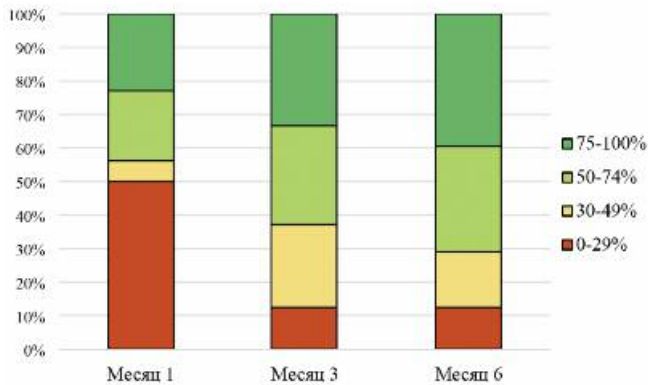


Рис. 3. Динамика показателей ШДГ.
Fig. 3. Dynamic changes in the DRS scores.

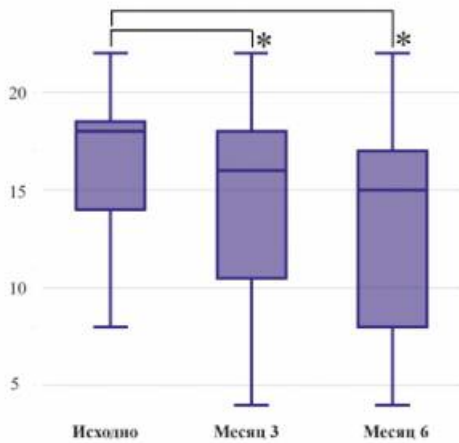
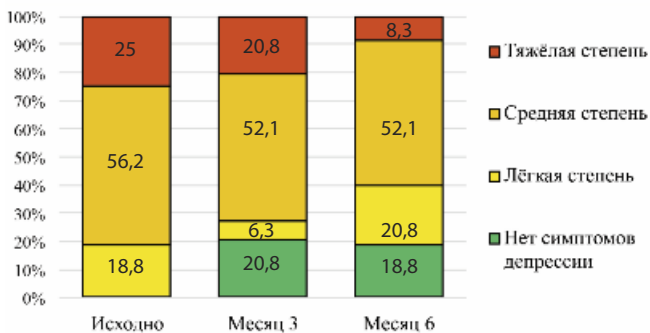


Рис. 4. Распределение степени депрессии по ШДГ.
Fig. 4. Distribution of the depression severity based on the DRS.



ном теле крыс чувствительной линии Флиндера, которые являются генетической моделью депрессии, а также связь увеличения экспрессии GCRP в гиппокампе с симптомами депрессии и увеличением экспрессии фактора роста нервов [6, 10].

Патогенетические механизмы хронической мигрени (ХМ) и депрессии в определенной степени связаны с факторами нейрогенного воспаления. Каскад негативной нейропластичности, который может быть запущен любым хроническим воспалением, влияет на нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа и развитие симптомов депрессии, как и первичная активация микроглии, вызван-

ная воздействием хронического стресса [6, 11]. Представляет интерес возможность лечения хронической мигрени у пациентов с сопутствующей депрессией препаратом фреманезумаб, влияющим на систему CGRP (анти-CGRP моноклональное антитело) как на одно из важных звеньев поддержания нейрогенного воспаления

Цель. Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов 23–57 лет с установленными диагнозами ХМ и депрессивного расстройства. Критерии включения были приняты следующие:

- диагноз ХМ согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [12];
- диагноз депрессивного расстройства или депрессивного эпизода легкой или средней степени тяжести согласно критериям руководства DSM-5 [13];
- возраст старше 18 лет [14];
- подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Наличие тяжелых соматических, неврологических или психических заболеваний, беременность и лактация, а также прием психотропных препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, транквилизаторы, нормотимики) были приняты в качестве критериев невключения. При развитии сопутствующих патологий или их декомпенсации, отказе от дальнейшего участия или потере для наблюдения пациента исключали из исследования.

На исходном визите проводили клиническое интервью, оценку соответствия критериям хронической мигрени и депрессии, сбор жалоб и анамнеза, обучение ведению дневника головной боли, обсуждение возможных побочных эффектов фреманезумаба и необходимости контрацепции у женщин в период лечения препаратом и в течение 5 месяцев после, а также анкетирование по шкале депрессии Гамильтона (ШДГ) [15]. Кроме этого, проводили общий и неврологический осмотр.

Фреманезумаб вводили на исходном визите и далее ежемесячно в дозировке 225 мг подкожно. Контроль состояния пациента и оценку дневника головной боли осуществляли ежемесячно, анкетирование – через 1, 3 и 6 месяцев лечения.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel 2016 и онлайн-ресурса Statistics Kingdom. Символ «*» был принят для обозначения статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Результаты

Исходные данные. В исследуемую группу вошли 42 женщины (87,5%) и 6 мужчин (12,5%), средний возраст – $40,8 \pm 10,0$ года. Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Средний балл по ШДГ на исходном визите составил 18 (14; 18,3), что соответствует средней степени депрессивного расстройства. Распределение показателей шкал по степени выраженности представлено в табл. 2.

Динамика показателей головной боли

Через месяц лечения количество дней ГБ снизилось до 15 (7,5; 22), $p < 0,00001^*$, а количество дней мигрени – до 9,5 (4,8; 16), $p < 0,00001^*$. Через 3 месяца лечения медиана дней ГБ составила 10 (5; 17), $p < 0,00001^*$, дней мигрени – 8 (4; 10,5), $p < 0,00001^*$. Через 6 месяцев лечения показатели достигли следующих уровней: количество дней ГБ 8 (4; 14), $p < 0,00001^*$, количество дней мигрени – 5 (2,8; 9,3), $p < 0,00001^*$. Графически данные представлены на рис. 1.

Была проведена оценка ответа на лечение по степени снижения частоты ГБ. Респондерами считались пациенты со снижением частоты ГБ на 30% и более. Через месяц лечения ответ наблюдался у 50% пациентов, тогда как через 3 месяца терапии количество респондеров возросло до 87,5% и сохранилось на этом же уровне через 6 месяцев лечения, что означает стабильное сохранение достигнутого результата. Количество пациентов со снижением частоты ГБ в два раза и более ($\geq 50\%$) составило через 1 месяц 43,7%, через 3 месяца – 70,9%, через 6 месяцев – 70,8%. Данные представлены в формате гистограммы на рис. 2.

По итогам оценки корреляции между исходными показателями частоты дней ГБ и показателями ШДГ была выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь: более высокой частоте ГБ соответствуют более высокие уровни депрессии согласно ШДГ, $r_s = 0,3$; $p < 0,047^*$. При дальнейшей оценке значимая умеренная корреляция сохранялась как на третьем ($r_s = 0,45$; $p = 0,001^*$), так и на шестом ($r_s = 0,56$; $p < 0,0001^*$) месяцах терапии.

Динамика показателей депрессии

Через 3 месяца терапии отмечалось значимое снижение показателей по ШДГ с 18 (14; 18,3) до 16 (11,8; 18), $p < 0,006^*$, а к 6-му месяцу – до 15 (8; 17), $p < 0,00001^*$. Результаты представлены на рис. 3.

Как показано в табл. 1, ни для одного пациента показатели не соответствовали отсутствию симптомов депрессии согласно ШДГ. К 3-му месяцу лечения у 10 пациентов (20,8%) отмечался балл по ШДГ менее 8, что соответствует отсутствию симптомов депрессии, а показатели большей части пациентов (25 человек – 52,3%) соответствовали уровню средней выраженности симптомов. К 6-му месяцу лечения отмечалось продолжение тенденции к снижению процента пациентов с более выраженными симптомами. Распространенность показателей представлена на рис. 4.

Обсуждение

Выявление и лечение коморбидных нарушений, в особенности депрессивных расстройств, – одна из наиболее важных задач для врача при ведении пациентов с мигренью. При выборе средства профилактической терапии мигрени следует обращать внимание на сопутствующую патологию, отдавая предпочтение препаратам с высоким потенциалом воздействия на требуемые цели. Известно, что антидепрессанты из группы селек-

тивных ингибиторов серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают противоболевым эффектом, что позволяет использовать их для решения задачи лечения мигрени и депрессивного расстройства, однако эти препараты имеют широкий спектр побочных эффектов и противопоказаний, а также отсроченное наступление эффекта, что снижает комплаентность пациентов и снижает шансы успешного лечения [16]. Для первичной оценки эффективности таблетированной профилактической терапии необходимо лечение в достаточной терапевтической дозе в течение не менее 8 недель, а критерием эффективности является снижение количества дней ГБ на 50% и более через 3 месяца лечения.

В нашем исследовании была произведена оценка влияния фреманезумаба на частоту ГБ у пациентов с депрессией без дополнительного назначения антидепрессивной терапии, что при применении классического профилактического лечения может замедлить и ухудшить эффект лечения [4]. Однако уже через месяц после первой инъекции фреманезумаба снижение частоты ГБ на $\geq 50\%$ отмечалось более чем у трети пациентов (43,7%), а через 3 месяца лечения отмечалось уже более чем у двух третей пациентов (70,9%) и удерживалось на данном уровне к 6-му месяцу лечения (70,8%).

Кроме этого, отмечалась корреляция между количеством дней ГБ и показателями депрессии по ШДГ: чем большая частота ГБ отмечалась у пациента на исходном уровне, тем более высокий уровень депрессии он имел. При дальнейшей оценке на 3-м и 6-м месяцах терапии корреляция сохранялась. Эти данные позволяют рассмотреть терапию фреманезумабом с двух патогенетических позиций: как препарата, влияющего на общие механизмы ХМ и депрессии, так и как средства, позволяющего снизить частоту мигрени вне зависимости от наличия или отсутствия антидепрессивного лечения.

Непосредственно показатели ШДГ также значительно снизились к 3-му и 6-му месяцам лечения по сравнению с исходным уровнем. На начальном визите ни один пациент не соответствовал показателям отсутствия депрессии согласно ШДГ, тогда как на 3-м и 6-м месяцах лечения у 20% пациентов было отмечено стойкое отсутствие депрессивных симптомов. Количество пациентов с тяжелыми симптомами на исходном уровне составляло 25%, к 3-му месяцу терапии оно снизилось до 20,8% а к 6-му – до 8,3%, что свидетельствует о явной положительной тенденции в динамике выраженности показателей депрессии.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно сделать выводы о возможности рассмотрения фреманезумаба как одного из препаратов первой линии в лечении пациентов с ХМ и сопутствующей депрессией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023 Feb;19(2):109-117.
- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024 Apr;23(4):344-381.
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495.
- Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med*. 2019;23(7):4505-4513.
- Satyanarayanan SK, Shih YH, Wen YR et al. miR-200a-3p modulates gene expression in comorbid pain and depression: Molecular implication for central sensitization. *Brain Behav Immun*. 2019;82:230-238.
- Wachowska K, Bliźniewska-Kowalska K, Sławek J et al. Common pathomechanism of migraine and depression. *Psychiatria Polska*. 2023;57(2):405-419.
- Levin M, Silberstein SD, Gilbert R et al. Basic considerations for the use of monoclonal antibodies in migraine. *Headache*. 2018;58(10):1689-1696. DOI: 10.1111/head.13439
- Borkum JM. CGRP and brain functioning: Cautions for migraine treatment. *Headache*. 2019; 59(8): 1339–1357
- Park S-H, Sim Y-B, Kim C-H et al. Role of α -CGRP in the regulation of neurotoxic responses induced by kainic acid in mice. *Peptides*. 2013;44:158-162.
- Angelucci F, Ellenbroek BA, El Khoury A, Mathé AA. CGRP in a gene-environment interaction model for depression: Effects of antidepressant treatment. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(2):93-99.
- Troubat R, Barone P, Leman S et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur. J. Neurosci*. 2021;53(1):151-171.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Адждови 225 мг. Инструкция к лекарственному препарату на сайте Государственного реестра лекарственных средств. Доступ: (дата обращения – 19.04.2024).
Adjovi 225 mg. Instructions for the drug on the website of the State Register of Medicines. Access: <https://grls.minzdrav.gov.ru> (date of application – 04/19/2024) (in Russian).
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Мигрень. Всероссийское общество неврологов, Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (дата обращения: 19.04.2024)
The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Migraine. All-Russian Society of Neurologists, Interregional public organization «Russian Society for the Study of Headache». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (date of application: 04/19/2024) (in Russian).
- American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимохович Анна Юрьевна – врач-невролог, клиника проф. Кинзерского, Челябинск

Бердникова Анна Владимировна – асс. каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Латышева Нина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Поступила в редакцию: 13.05.2024

Поступила после рецензирования: 27.05.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Timokhovich – neurologist, clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk

Anna V. Berdnikova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Nina V. Latysheva – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Received: 13.05.2024

Revised: 27.05.2024

Accepted: 20.06.2024



Клинический случай

Клинический случай тревожно-депрессивного расстройства у пациентки с диагнозом «нейрофиброматоз 1-го типа» (болезнь Реклингхаузена)

В.В. Строевский✉, Е.Н. Примышева, А.Ш. Асанова, И.С.С. Болотенюк, М.А. Лепихов, Д.М. Бердиева, А.А. Дьяченко, М.С. Бузиян

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Институт «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского» (структурное подразделение), Симферополь, Россия

✉vladimir.stroevskii@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай тревожно-депрессивного расстройства у пациентки, страдающей нейрофиброматозом 1-го типа (болезнь Реклингхаузена). Болезнь Реклингхаузена проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по размерам и локализации. Работа основана на изучении данных истории болезни и анализе госпитализаций пациентки 76 лет, проходившей лечение в дневном стационаре ГБУЗК РК «Крымская Республиканская Клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.И. Балабана». Проведен анализ научной литературы, посвященной проблеме нейрофиброматоза 1-го типа. В результате изучения представленного клинического случая можно сделать вывод, что данная категория пациентов уязвима в плане психических расстройств. Неврологи и специалисты общемедицинской практики, курирующие пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, должны быть обучены распознавать и регулярно оценивать состояние пациентов на предмет развития депрессии как весьма распространенного коморбидного заболевания.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, депрессивное расстройство.

Для цитирования: Строевский В.В., Примышева Е.Н., Асанова А.Ш., Болотенюк И.С.С., Лепихов М.А., Бердиева Д.М., Дьяченко А.А., Бузиян М.С. Клинический случай тревожно-депрессивного расстройства у пациентки с диагнозом «нейрофиброматоз 1-го типа» (болезнь Реклингхаузена). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 118–121. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00505

Clinical Case

Clinical case of anxiety-depressive disorder in a patient with diagnoses «neurofibromatosis type 1» (Recklinghausen's disease)

V.V. Stroevisky✉, E.N. Primysheva, A.S. Asanova, I.S.S. Bolotenyuk, M.A. Lepikhov, D.M. Berdieva, A.A. Dyachenko, M.S. Buziyan

Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉vladimir.stroevskii@mail.ru

Abstract

This article describes a clinical case of anxiety-depressive disorder in a patient suffering from Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). Recklinghausen's disease is manifested by multiple neurofibromas along the peripheral nerves, in the form of painful rounded nodules in the thickness of the skin, varying in size and localization. The work is based on the study of the case history and analysis of hospitalizations of the patient (age 76), who was treated in the day hospital of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea "Crimean Republican Clinical Psychiatric Hospital № 1 named after N.I. Balaban". An analysis of scientific literature devoted to the problem of Neurofibromatosis type 1 was conducted. As a result of studying the presented clinical case, it can be concluded that this category of patients is vulnerable to mental disorders. Neurologists and general practitioners caring for patients with Neurofibromatosis type 1 should be trained to recognize and regularly assess patients for the development of depression, a very common comorbid condition.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, Recklinghausen's disease, anxiety-depressive disorder.

For citation: Stroevisky V.V., Primysheva E.N., Asanova A.Sh., Bolotenyuk I.S.S., Lepikhov M.A., Berdieva D.M., Dyachenko A.A., Buziyan M.S. Clinical case of anxiety-depressive disorder in a patient with diagnoses «neurofibromatosis type 1» (Recklinghausen's disease). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 118–121 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00505

Введение

Болезнь Реклингхаузена – врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Оно обусловлено мутацией в гене NF, приводящей к дефициту нейрофибромина 1, белка с активностью подавления опухоли в пути RAS-Erk [1]. Нейрофиброматоз 1-го типа встречается с частотой 1 на 3000 населения [2]. Для болезни Реклингхаузена характерно появление множе-

ственных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», различных доброкачественных новообразований – нейрофибром, опухолей центральной нервной системы, костных аномалий, изменений радужной оболочки глаза и целого ряда других симптомов [3]. Заметные на теле нейрофибромы и болевой синдром представляют собой основной источник беспокойства пациентов, у которых наблюдаются повышенная тревога и депрессия.

В Университете Кеннеди Крагера выполнено исследование 128 взрослых пациентов с NF1: у одной трети (32,8%) были симптомы, указывающие на психиатрическую заболеваемость по оценке Общего опросника здоровья (GHQ-12). Аналогично по итогам 12-летнего продольного исследования 48 взрослых с NF1 показано, что 21% соответствовали диагностическим критериям DSM-III-R (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) для дистимии, и в целом треть пациентов соответствовали критериям как минимум одного психического расстройства [4]. В нескольких исследованиях зафиксировано снижение качества жизни (QoL) среди людей с NF1. Также были проведены три исследования качества жизни пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, по итогам которых больше всего именно эмоциональная сфера претерпела негативные изменения [5–7].

Клинический случай

Пациентка, 76 лет (1947 г.р.), инвалид III группы по общему заболеванию.

Первая госпитализация: 9.07–31.07.1991 (22 к/д), диагноз: «неврозоподобные состояния, обусловленные соматическими неинфекционными заболеваниями» 300.94 (согласно критериям МКБ-9).

Анамнез жизни. Родилась в семье военнослужащих, старшей из 2 детей. Отец умер в 45 лет (страдал опухолью головного мозга). В течение жизни травм и операций не имела. Наследственность здоровая. Раннее развитие без особенностей. Окончила пищевой техникум. Работала продавцом, счетоводом-кассиром, последние годы – мастером на предприятии. С работой справлялась. Замужем с 19 лет, имеет 2 детей. Взаимоотношения в семье были хорошие.

Анамнез заболевания. Состояние ухудшилось после смерти супруга, за месяц до госпитализации, когда появились плаксивость, тревога, нарушился сон, снизилось настроение. Принимала амбулаторно Элемиум, Сонапакс без существенного улучшения.

Психическое состояние: в сознании, ориентирована правильно, отвечает по существу. Рассказывает о своем горе, постоянно плачет. Настроение снижено. Жалуется на одышку, боли в сердце, головные боли. Жалобы на плаксивость, плохое самочувствие. При упоминании о муже появляются «удушьё», страх смерти, «сдавливает грудь». Бред, галлюцинаций нет. Пациентке была назначена следующая терапия: Циннаризин по 2 таблетки 3 раза в сутки, Ноотропил по 2 таблетки 3 раза в день, Эглонил 2 таблетки утром и Реланиум 2 таблетки на ночь. Назначения физиотерапевта: электрофорез и Дарсонваль. Консультация невролога: «признаков органического заболевания нервной системы не определяется».

Дневники: 12.07 – аккуратно относится к лечению, отмечает улучшение, жалоб не высказывает; 15.07 – охотно лечится, себя ничем не проявляет, контактна, эмоционально адекватна. Работает в мастерской. Настроение улучшается, но периодически головные боли;

29.07 – настроение улучшилось, отмечает улучшение состояния.

Вторая госпитализация: 20.02–02.04.1998 (41 к/д), диагноз «Неврозоподобные состояния, обусловленные соматическими неинфекционными заболеваниями» 300.94 (согласно критериям МКБ-9). Сопутствующие заболевания: Гиперфункция щитовидной железы. Гломерулонефрит. Миома матки (5–6 нед.). Болезнь Реклингхаузена. Предъявляла жалобы на ощущение нехватки воздуха, плаксивость, чувство тоски, снижение настроения, временами раздражительность, головные боли, колебания АД, бессонницу.

Психическое состояние: в сознании, ориентирована правильно, доступна продуктивному контакту. Настроение снижено, вяла, астенизирована, подавлена. Фиксирована на вышеописанных жалобах. Бреда, галлюцинаций нет. Было назначено лечение: Феназепам 1/2 таблетки 2 раза в день, Амизол 25 мг 1/2 таблетки 2 раза в день; Сибазон 2 таблетки на ночь, Amitriptилин 2,0 № 10.

Дневники: 25.02 – настроение снижено, слезлива, слабодушна, тревожится о состоянии; 04.03 – состояние несколько улучшилось, уменьшилась плаксивость, улучшился сон, реже беспокоят приступы нехватки воздуха; 12.03 – лечение без существенного эффекта; 20.03 – улучшились настроение, сон, уменьшилась плаксивость, прекратились приступы удушья, ощущения нехватки воздуха, но периодически возникает чувство тревоги, тоски, страх не выздороветь; 26.03 – настроение выровнялось, спокойна, исчезла тревога, высказывает планы на будущее. Был рекомендован Амизол 25 мг 1/2 таблетки 2 раза в день.

Вторая госпитализация: 11.06–18.06.2019 (8 к/д) В стационаре был установлен диагноз: «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» F 41.2 (согласно критериям МКБ-10) Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК; СН о. САГ 2-й степени, риск 4. Гипотиреоз. Фиброматоз Реклингхаузена, кожная форма. Железодефицитная анемия 1–2-й степени неуточненного генеза. Микролитиаз, хронический пиелонефрит, фаза нестойкой ремиссии.

Поступает в связи с ухудшением сна, подавленности, чувства тревоги, сопровождаемой приступами тахикардии, ощущением удушья, трудностями при засыпании, отсутствием сил вставать по утрам, ангедонией, плаксивостью, периодически страхами. Часто вызывает СМП, наблюдается терапевтом, неврологом, эндокринологом. Периодически принимает Феназепам.

Психическое состояние: в сознании, ориентирована правильно, доступна продуктивному контакту. Мимика тревожная, взгляд бегающий, глазной контакт не поддерживает, речь эмоциональная, по существу, охотно рассказывает о болезненных переживаниях, фиксирована на них. В ходе беседы на глазах слезы. Внимание неустойчивое. Мышление последовательное. Интеллект в пределах возрастной нормы, память снижена на текущие события. Вне психоза. Суицидальных тенденций не обнаруживает.

На рентгенографии органов грудной клетки – без патологии. Консультация гинеколога: «Постменопауза». Заключение окулиста: «Спазм сосудов сетчатки обеих глаз».

Пациентке было назначено лечение: Сульпирид 50 мг 1 таблетка утром №20, вит. В₆, В₁₂ по 2,0 в/м через день, Нейрокард 2,0 в/м №10. Выписана из дневного стационара для дальнейшего лечения в условиях закрытого стационара геронтологического профиля. Отмечает ухудшение состояния, снижение настроения и недостаточный эффект от лечения. Диагноз при выписке: «Органическое эмоционально-лабильное расстройство». Также были даны рекомендации:

- 1) наблюдение психиатра, психотерапевта по м/ж;
- 2) психогигиена, ежегодно поддерживающий курс лечения в психиатрическом учреждении;
- 3) Сульпирид 50 мг 1 таблетка утром №20;
- 4) Мексидол 125 мг утром №30.

Четвертая госпитализация: 19–26.06.2019 (7 к/д). Диагноз: «Сосудистая деменция с вторично-атрофическим процессом коры ГМ с другой смешанной симптоматикой, преимущественно депрессивной» F 01.84. Предъявляла жалобы на общую слабость, бессонницу, головокружение, головную боль, боли в спине, колебания АД, приступы удушья, снижение памяти. Психическое состояние ухудшилось с марта 2019 г., когда, со слов родных, ухудшился сон, участились приступы тревоги, стала ухудшаться память (забывала закрывать двери, уходя из дома), практически ежедневно вызывала СМП, часто принимала Корвалол.

Психическое состояние: сознание ясное, в месте, пространстве и собственной личности ориентирована правильно, доступна продуктивному контакту. Охотно вступает в беседу, многословна, отвечает пространно, нечетко, с трудом подбирает выражения, забывает, о чем говорила, просит напомнить. Активно раскрывает свои переживания, фиксирована на них. Высказывает много соматических жалоб. Плаксива, тревожна, фон настроения снижен. Темп психической деятельности и сенсомоторные реакции замедлены. Внимание рассеяно, истощаемо. Выражены церебральная симптоматика и интеллектуально-мнестическое снижение. Отмечает ухудшение памяти на текущие и недавние события («прежнее помню до подробностей, а новые события все забываются»). Сообщает, что последние годы стала ощущать свою несостоятельность, забывчивость, стала специально повторять таблицу умножения, больше читать книги. Вне психоза. Суицидальных тенденций не обнаруживает. Настроена на лечение.

На электрокардиограмме (20.06.2019): «Ритм синусовый. Электрическая ось отклонена влево. Нарушение реполяризации в области нижней стенки». По результатам рентгенографии органов грудной клетки: перибронхиальный фиброз. Заключение окулиста: спазм сосудов сетчатки обеих глаз. Заключение терапевта: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. АГ, II стадии 1-й степени, риск 4 (очень высокий). СН 2А с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Гипотиреоз. Микро-

литиаз. Хронический пиелонефрит. ХПН о». Заключение невролога: энцефалопатия сочетанного генеза (сосудистая, дисметаболическая, интоксикационная). Фиброматоз Реклингхаузена.

В связи с данными диагнозами была назначена терапия: Алевал (Сертралин) – 50 мг 1 таблетка утром, Глицин – 250 мг вечером, Феназепам – 0,5 мг вечером, Мексиприм – 125 мг 3 р в день, Ацекардол – 100 мг вечером, Бисопролол – 5 мг утром, Предуктал – 80 мг, Ибупрофен, а также симптоматическая терапия и психотерапевтическая коррекция.

В отделении требовала к себе повышенного внимания, настаивала на ежедневных очистительных клизмах, вела себя демонстративно, предъявляла множественные жалобы ипохондрического характера, в эмоциональном плане отмечалась лабильность. Приступов удушья не было. Выписана из дневного стационара для дальнейшего лечения в условиях стационара геронтологического профиля. Отмечает ухудшение состояния, снижение настроения и недостаточный эффект от лечения. Рекомендации:

- 1) наблюдение психиатра, психотерапевта, терапевта, эндокринолога по месту жительства;
- 2) Сертралин 50 мг 1 таблетка утром;
- 3) Глицин 250 мг днем №30;
- 4) Феназепам 0,5 мг вечером при тревоге;
- 5) Мексиприм 125 мг 3 раза в день № 30, предуктал 80 мг утром № 30;
- 6) Аспаркам 1 таблетка 3 раза в день, Ацекардол 100 мг вечером, Бисопролол 5 мг утром.

Выводы и обсуждение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует возможный клинический вариант развития и течения психических расстройств у пациентов с соматической патологией. При этом наличие тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с отягощенным соматическим профилем создает дополнительные трудности в диагностике и выборе тактики лечения, в частности психических нарушений. Динамика заболевания с тенденцией к усилению тревожно-депрессивной симптоматики подтверждена установкой разных сопутствующих диагнозов в разные временные отрезки. Взаимосвязь психического и соматического хорошо представлена в клиническом случае пациентки с нейрофиброматозом 1-го типа. Многочисленные жалобы ипохондрического характера свидетельствуют о необходимости терапии антидепрессантами и транквилизаторами в сочетании с психотерапией и также психогигиеническими мероприятиями. Ранняя диагностика психических расстройств у пациентов соматического профиля и своевременно назначенное адекватное лечение существенно повышают качество жизни пациентов, снижают риск развития когнитивных нарушений и последующей деменции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- DeClue JE. et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*. 1992;69(2):265-273. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90407-4
- Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper P. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J. med genetics*. 1989;26(11):704-711. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139
- Ильина Р.Ю., Уракова Е.В., Нестеров О.В., Лексин Р.В. Клинический случай нейрофиброматоза Реклингхаузена. *Практическая медицина*. 2019;17(6, часть 2):64-66. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-64-66)
Puina R.Yu., Urakova E.V., Nesterov O.V., Leksin R.V. Clinical case of Recklinghausen neurofibromatosis. *Practical medicine*. 2019;17(6, part 2):64-66. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-64-66) (in Russian).
- Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Lepage A. Visibility of neurofibromatosis 1 and psychiatric morbidity. *Arch Dermatol*. 2003;139:103-104. PubMed: 12533184
- Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2006;149:348-353. PubMed: 16939745
- Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A et al. Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *J Pediatr*. 2007;151:182-186.e2. PubMed: 17643775
- Page PZ, Page GP, Ecosse E et al. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1893-1898. PubMed: 16906549

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Строевский Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: vladimir.stroevskii@mail.ru

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

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

Болотенюк Илья Стефания Степановна – студентка 1-го медицинского факультета. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: stefaniabolotenyuk@yandex.ru

Михаил А. Лепиков – студент 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: mixalepik@gmail.com

Бердиева Диана Магомедовна – студентка 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: bdia130202@gmail.com

Дьяченко Анна Андреевна – студентка 2-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: anna.dyachenko.2002@bk.ru

Бузиян Марина Сергеевна – студентка 2-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: buziyanmarina@gmail.com

Поступила в редакцию: 30.09.2024

Поступила после рецензирования: 02.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Stroevsky – Cand. Sci. (Med.), Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vladimir.stroevskii@mail.ru

Elena N. Primysheva – Cand. Sci. (Med.), Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: primysheva.helen@gmail.com

Ashime Sh. Asanova – Resident, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Iliia Stefaniia S. Boloteniuk – Medical Student, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. Email: stefaniabolotenyuk@yandex.ru

Mikhail A. Lepikhov – Medical Student, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: mixalepik@gmail.com

Diana M. Berdieva – Medical Student, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: bdia130202@gmail.com

Anna A. Dyachenko – Medical Student, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: anna.dyachenko.2002@bk.ru

Marina S. Buziyan – Student, Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute – a structural division of the Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: buziyanmarina@gmail.com

Received: 30.09.2024

Revised: 02.10.2024

Accepted: 10.10.2024



Оригинальная статья

Комбинированное применение лазерных и фотодинамических методов в лечении atopического дерматита: оценка синергетического эффекта и оптимизация терапевтических протоколов

И. Дин^{✉1}, Е.В. Задионченко², М.Е. Аркатова²¹Центральная клиническая больница, Наньян, Китай;²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия[✉]dininyui@yandex.ru

Аннотация

Атопический дерматит до сих пор остается актуальной темой для изучения среди специалистов разных медицинских направлений. Многообразие, сложные взаимодействия этиопатогенетических факторов, наличие торпидных и тяжелых форм дерматоза обуславливают постоянный поиск новых подходов к лечению. Остается актуальным комбинированное лечение atopического дерматита не только наружными и системными лекарственными средствами, но и активное использование физиотерапевтических методик. Авторами статьи приведены результаты научной работы, в которой изучали эффективность комбинированного лечения больных atopическим дерматитом с использованием отечественных лазеров и фотодинамической терапии на базе клинической больницы г. Наньян, Китай. Проанализирована и продемонстрирована эффективность сочетанного использования лазерной и фотодинамической терапии в лечении тяжелых и среднетяжелых форм дерматоза.

Ключевые слова: atopический дерматит, лазерная терапия, фотодинамическая терапия, комбинированное лечение, синергетический эффект.

Для цитирования: Дин И., Задионченко Е.В., Аркатова М.Е. Комбинированное применение лазерных и фотодинамических методов в лечении atopического дерматита: оценка синергетического эффекта и оптимизация терапевтических протоколов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 122–128. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00p431

Original article

Combined use of laser and photodynamic methods in the treatment of atopical dermatitis: assessment of the synergistic effect and optimization of therapeutic protocols

Yingyu Ding^{✉1}, Ekaterina V. Zadionchenko², Maria E. Arkatova²¹Nanyang Central Hospital, Nanyang, China;²Russian University of Medicine, Moscow, Russia[✉]dininyui@yandex.ru

Annotation

Atopic dermatitis still remains a relevant topic for study among specialists of different medical fields. Diversity, complex interactions of etiopathogenic factors, the presence of torpedo and severe forms of dermatosis, determine the constant search for new approaches to the treatment of patients. Currently, the combined treatment of atopical dermatitis with not only external and systemic drugs, but also the active use of physiotherapy techniques remains relevant. The authors of the article presented the results of scientific work, which studied the effectiveness of combined treatment of patients with atopical dermatitis using domestic lasers and photodynamic therapy on the basis of the clinical hospital in the city of Nanyang, China. The effectiveness of the combined use of laser and photodynamic therapy in the treatment of severe and moderate forms of dermatosis was analyzed and demonstrated.

Keywords: atopical dermatitis, laser therapy, photodynamic therapy, combined treatment, synergistic effect.

For citation: Ding I., Zadionchenko E.V., Arkatova M.E. Combined use of laser and photodynamic methods in the treatment of atopical dermatitis: assessment of the synergistic effect and optimization of therapeutic protocols. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 122–128 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00p431

Введение

Атопический дерматит (АтД) – сложное генетически детерминированное, хроническое воспалительное заболевание кожи с выраженным нарушением эпидермального барьера, интенсивным зудом, эритематозно-

сквамозными, экссудативными высыпаниями, лихенификацией, в некоторых случаях принимающее затяжное тяжелое течение с развитием осложнений и приводящее к снижению качества жизни. [1, 2]. Согласно современным эпидемиологическим данным, atopиче-

ским дерматитом страдают 230 млн людей во всем мире [3], причем в развитых странах этот показатель неуклонно растет. В Российской Федерации среди взрослого населения распространенность АтД составила в 2020 г. 122,2, заболеваемость – 40,6 на 100 тыс. соответствующего населения [3]. По данным китайских коллег, проблема АтД в стране также весьма актуальна. Благодаря Байесовскому иерархическому моделированию китайские дерматологи спрогнозировали некоторый рост заболеваемости АтД на 2020–2030 гг. [5].

Патогенез АтД включает комплексное взаимодействие генетических факторов, иммунологических нарушений и влияния окружающей среды [6]. В частности, важную роль в развитии заболевания играет дисбаланс Th1 и Th2 иммунного ответа с преобладанием Th2-опосредованного воспаления, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 [7, 8]. Кроме того, особая роль в патогенезе АтД отводится нарушению барьерной функции кожи, что связано со снижением экспрессии белка филаггрина и других структурных белков эпидермиса [9].

Заболевание представляет собой сложное единство клинических фенотипических типов [10], патогенетических аспектов, совокупностей триггерных факторов, которое может определять вектор лечебных и профилактических мер.

Современные подходы к лечению АтД включают применение топических глюкокортикостероидов (ГКС), ингибиторов кальциневрина, эмолиентов и цитостатиков, биологических агентов (таргетная терапия) с хорошим терапевтическим эффектом [11, 12]. Однако длительное использование ряда препаратов (ГКС, цитостатики) может быть ассоциировано с развитием разнообразных нежелательных явлений местного и общего характера (атрофия кожи, телеангиэктазии, нефро- и гепатотоксичность, снижение иммунитета, развитие оппортунистических инфекций, повышение риска развития онкопатологии, торпидность к проводимой терапии) [13–15].

Наружная и системная терапия АтД в некоторых случаях может быть дополнена физиотерапевтическими методами лечения либо они могут применяться в качестве профилактики рецидивов и способствовать удлинению сроков ремиссии АтД.

В научной литературе описаны и широко применяются на практике методы лазерного облучения крови, ПУВА-терапия, УФО кожи, магнитотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ) и др. [16].

Активно изучаются альтернативные методы лечения кожных заболеваний лазерами и с помощью ФДТ [17], которая эффективна при неопластических, инфекционных и хронических воспалительных заболеваниях кожи [18]: в качестве вспомогательного метода лечения при акне [19], при микробной экземе [20] и других заболеваниях. С помощью метода иммуногистохимического анализа доказано, что ФДТ положительно влияет на неокोलлагенез, стимулирует эпидермальную пролиферацию, усиливает противомикробную защиту кожи. Эти

эффекты усиливаются при применении в процедуре ФДТ фотосенсибилизатора – 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее метилового эфира (МАЛ). [21] Эти вещества относятся к фотосенсибилизаторам II поколения, их наносят топически на облучаемый участок кожи, они обладают наименьшей токсичностью благодаря быстрой элиминации из организма. Усиливают действие ФДТ за счет наличия большей интенсивной полосы поглощения в дальней красной и ближней инфракрасной областях спектра, высоким квантовым выходом синглетного кислорода и коэффициентом экстинкции, определяющим высокую эффективность ФДТ [22].

Лазерная терапия основана на применении монохроматического когерентного излучения, которое оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее и регенеративное действие на кожу [23]. В частности, при использовании лазера на парах меди с длиной волны 578 нм отмечена хорошая эффективность в лечении АтД за счет селективного воздействия на сосудистый компонент воспаления и стимуляции неокोलлагенеза [24, 25]. В свою очередь, ФДТ предполагает применение фотосенсибилизаторов, которые при локальном воздействии света определенной длины волны генерируют активные формы кислорода, оказывающие цитотоксическое действие на воспалительные клетки и модулирующие иммунный ответ [26, 27]. Имеются данные о положительном эффекте ФДТ в лечении острого ограниченного АтД. [28]. Так, использование 5-аминолевулиновой кислоты с последующим облучением лазером с длиной волны 635 нм приводило к значительному улучшению клинической картины АтД и снижению уровня провоспалительных цитокинов в коже [29, 30].

Несмотря на сообщения об эффективности лазерной и фотодинамической терапии в лечении АтД, данные о результатах их комбинированного применения остаются весьма ограниченными. Предполагается, что сочетание этих методов может приводить к синергетическому эффекту за счет одновременного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания [28]. В исследовании на мышинной модели АтД комбинация лазерного излучения с длиной волны 650 нм и фотосенсибилизатора хлорина е6 приводила к более выраженному снижению индекса SCORAD и уровня IgE [31]. В другой работе сочетанное применение импульсного лазера на красителях и 5-аминолевулиновой кислоты у пациентов с АтД привело к значительному уменьшению воспаления, зуда и лихенификации кожи по сравнению с изолированным использованием этих методов [32].

Таким образом, комбинированное применение лазерной и фотодинамической терапии представляется достаточно перспективным направлением в лечении АтД, однако требует дальнейшего изучения для оценки синергетического эффекта и оптимизации терапевтических протоколов.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение клинической эффективности, гистологических и иммуногистохимических изменений в коже при

изолированном и сочетанном использовании лазерной и фотодинамической терапии у пациентов с АтД.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены 120 пациентов (69 женщин и 51 мужчина) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $32,4 \pm 9,6$ года) с диагнозом АтД средней и тяжелой степени тяжести, установленным на основании критериев Hanifin и Rajka. Критерии исключения: наличие других дерматологических заболеваний, прием системных ГКС, иммуносупрессантов или фототоксичных препаратов в течение 4 недель до начала исследования, беременность и лактация, фотосенсибилизация в анамнезе.

Пациенты были рандомизированы на 4 группы по 30 человек в каждой с использованием метода конвертов. Группа А получала монотерапию лазером на парах меди (Яхрома-Мед, Россия) с длиной волны 578 нм, плотностью энергии 12 Дж/см² и длительностью импульса 20 нс. Процедуры проводили 2 раза в неделю, всего 8 сеансов. В группе В применяли фотодинамическую терапию с использованием 20% мази 5-аминолевулиновой кислоты (Левулон, Россия), которую наносили на очаги поражения под окклюзионную повязку на 3 часа с последующим облучением лазером на парах золота (Алод-01, Россия) с длиной волны 635 нм, плотностью энергии 37 Дж/см² и экспозицией 10 минут на поле. Процедуры выполняли 1 раз в неделю, всего 4 сеанса. Группа С получала комбинированную терапию лазером на парах меди и фотодинамическое лечение по вышеуказанным протоколам. Группа D (контрольная) получала стандартную медикаментозную терапию, включавшую 0,1% мазь метилпреднизолона ацепоната 1 раз в сутки и эмомент 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Для оценки тяжести АтД использовали шкалу SCORAD (индекс тяжести и распространенности атопического дерматита), которая учитывает площадь поражения кожи, выраженность эритемы, отека/папулезных элементов, корок/мокнущих, эскориаций, лихенификации и сухости кожи, а также интенсивность зуда и нарушения сна. Для объективизации состояния эпидермального барьера проводили измерение трансэпидермальной потери воды (TEWL) с помощью прибора Tewameter TM 300 (Courage+KhaZaka, Германия) и уровня гидратации рогового слоя эпидермиса с использованием корнеометра Corneometer CM 825 (Courage+KhaZaka, Германия) в области очагов поражения. Забор биоптатов кожи для гистологического и иммуногистохимического исследований выполняли из очагов поражения до начала терапии и через 1 месяц после ее окончания. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и оценивали на предмет наличия спонгиоза, акантоза, гиперкератоза и периваскулярной инфильтрации дермы. Иммуногистохимический анализ проводили с использованием антител против IL-4, IL-13, IFN- γ и филагтрина. Подсчет позитивно

окрашенных клеток осуществляли в 5 случайно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$.

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS 23.0 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$) в зависимости от типа распределения. Для сравнения групп применяли критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе исходных характеристик пациентов не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту, полу, длительности заболевания и индексу SCORAD ($p > 0,05$). Средний возраст участников составил $32,4 \pm 9,6$ года, соотношение женщин и мужчин 1,35:1, медиана длительности АтД – 18 [9; 26] лет, а медиана индекса SCORAD – 38,2 [32,4; 45,6] балла. После курса терапии во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение индекса SCORAD по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Однако наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в группе комбинированной терапии (группа С), где медиана индекса SCORAD снизилась с 39,1 [33,2; 46,4] до 8,5 [6,2; 11,3] балла, что соответствовало уменьшению на 78,4 \pm 6,2%. В группах монотерапии лазером и фотодинамической терапией (группы А и В) данный показатель уменьшился на 62,1 \pm 7,4% и 59,3 \pm 6,8% соответственно, а в контрольной группе (группа D) – на 49,2 \pm 5,6% ($p < 0,001$ для всех сравнений с группой С). При анализе динамики отдельных компонентов шкалы SCORAD продемонстрировано наибольшее снижение интенсивности эритемы, отека/папулезных элементов и зуда в группе комбинированной терапии по сравнению с другими группами ($p < 0,01$).

По итогам оценки состояния эпидермального барьера также показаны преимущества сочетанного применения лазерной и фотодинамической терапии. Так, в группе С наблюдалось статистически значимое снижение уровня TEWL с 28,6 \pm 6,4 до 12,3 \pm 3,2 г/м²/ч и повышение гидратации рогового слоя эпидермиса с 24,3 \pm 8,1 до 42,7 \pm 6,5 у.е. ($p < 0,001$ для обоих показателей). В группах А и В динамика данных параметров была менее выраженной: TEWL снизилась до 16,8 \pm 4,1 и 18,2 \pm 3,9 г/м²/ч, а гидратация увеличилась до 36,4 \pm 7,2 и 34,9 \pm 6,8 у.е. соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с группой С). В контрольной группе значимых изменений TEWL и гидратации не отмечалось ($p > 0,05$), приближались к показателям здоровых лиц, составляя 12,3 \pm 3,2 г/м²/ч и 42,7 \pm 6,5 у.е. соответственно.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи выявлены уменьшение признаков воспаления и нормализация структуры эпидермиса после лечения во всех группах активной терапии. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе комбинированного лечения, где отмечалось статистически значимое снижение степени спонгиоза (с $2,4 \pm 0,6$ до $0,8 \pm 0,4$ балла), акантоза (с $2,6 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,3$ балла) и периваскулярной инфильтрации дермы (с $2,8 \pm 0,7$ до $1,2 \pm 0,5$ балла) по сравнению с исходным уровнем и другими группами ($p < 0,01$ для всех сравнений). Кроме того, в группе С наблюдались восстановление зернистого слоя эпидермиса и нормализация структуры дермо-эпидермального соединения, что не отмечалось при монотерапии.

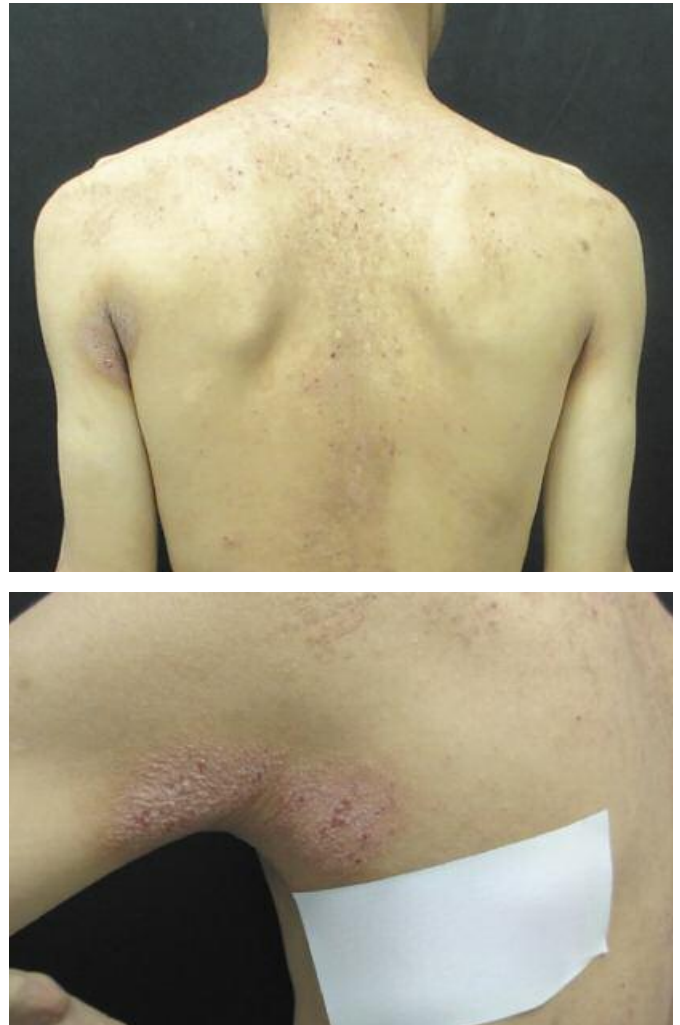
По данным иммуногистохимического анализа показано выраженное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-13 в коже пациентов группы комбинированной терапии. Так, количество IL-4-позитивных клеток уменьшилось с $48,2 \pm 9,3$ до $12,6 \pm 4,1$ в поле зрения, а IL-13-позитивных клеток – с $36,7 \pm 8,2$ до $9,4 \pm 3,6$ ($p < 0,001$ для двух показателей). В группах с использованием лазерной и фотодинамической монотерапии также наблюдалось снижение экспрессии данных цитокинов, однако менее значительное, чем в группе С ($p < 0,05$). В то же время во всех группах активной терапии отмечалось повышение количества клеток, экспрессирующих IFN- γ , что свидетельствует о переключении иммунного ответа с Th2 на Th1-тип [8]. Максимальный прирост IFN- γ -позитивных клеток наблюдался в группе комбинированного лечения – с $14,3 \pm 5,2$ до $38,1 \pm 6,4$ в поле зрения ($p < 0,001$).

Важный результат настоящего исследования заключается в выявлении повышения экспрессии филагрина в коже пациентов группы С. Среднее количество филагрин-позитивных клеток увеличилось с $19,6 \pm 6,8$ до $42,3 \pm 8,1$ в поле зрения, что значительно превышало показатели групп монотерапии ($p < 0,01$). Учитывая ключевую роль филагрина в поддержании барьерной функции кожи [9], можно предположить, что комбинированное применение лазерной и фотодинамической терапии способствует восстановлению эпидермального барьера при АД за счет стимуляции синтеза структурных белков.

При корреляционном анализе выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими показателями. В частности, в группе комбинированной терапии наблюдалась сильная отрицательная корреляция между динамикой индекса SCORAD и изменением экспрессии IL-4 ($rs = -0,82$; $p < 0,001$), IL-13 ($rs = -0,78$; $p < 0,001$), а также положительная корреляция с динамикой экспрессии филагрина ($rs = 0,74$; $p < 0,001$). Кроме того, снижение уровня TEWL и повышение гидратации кожи коррелировали с уменьшением степени спонгиоза ($rs = 0,69$ и $rs = -0,71$ соответственно; $p < 0,01$) и увеличением экспрессии филагрина ($rs = -0,65$ и $rs = 0,68$ соответственно; $p < 0,01$).

На рис. 1 и 2 продемонстрировано состояние кожных покровов пациента Л., 24 лет, из группы С, получав-

Рис. 1. Состояние кожных покровов пациента Л., 24 лет, до лечения.
Fig. 1. Condition of the skin of patient L., 24 years, before treatment.



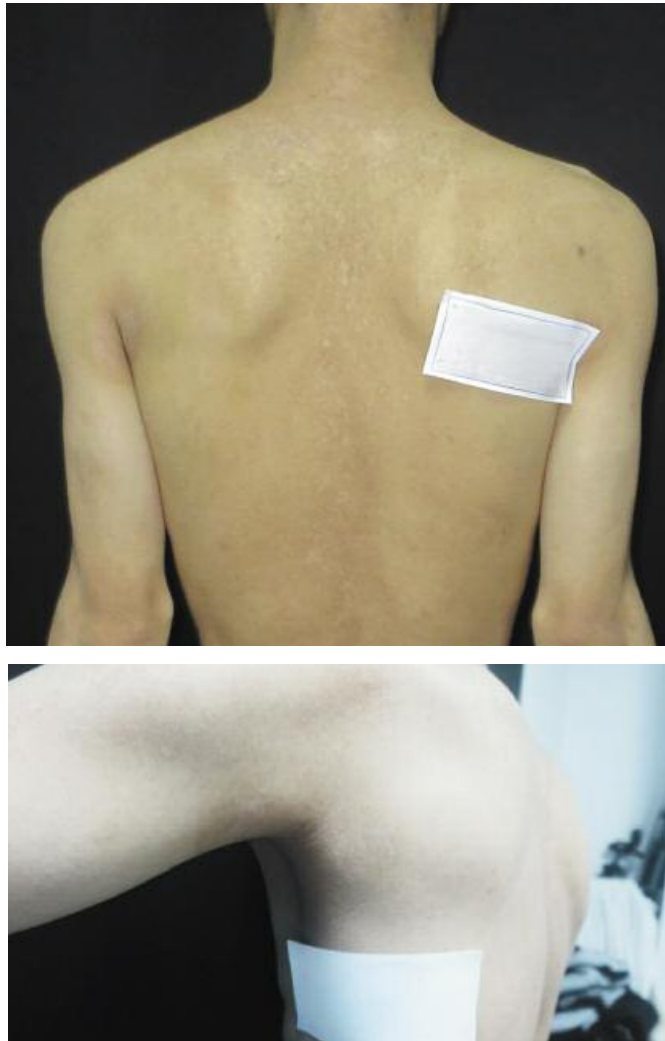
шего комбинированную терапию лазером на парах меди и ФДТ. После лечения отмечается значительный положительный эффект с уменьшением воспалительной реакции, уменьшением интенсивности эритематозных высыпаний, исчезновением сквамозных элементов, инфильтрации.

В ходе анализа безопасности проводимой терапии показана хорошая переносимость всех использованных методов лечения. Нежелательные явления в виде легкой гиперемии и отека кожи в области воздействия наблюдались у 5 (16,7%) пациентов группы лазерной терапии и у 3 (10,0%) пациентов группы ФДТ, однако носили транзиторный характер и не требовали отмены процедур. В группе комбинированного лечения частота нежелательных явлений составила 13,3% (4 пациента), что статистически значимо не отличалось от групп монотерапии ($p > 0,05$). Случаев развития серьезных нежелательных явлений или аллергических реакций на фоне лечения не зарегистрировано.

Помимо клинической эффективности и безопасности в настоящем исследовании оценивали удовлетворенность пациентов лечением. По данным опросника TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medica-

Рис. 2. Состояние кожных покровов пациента Л., 24 лет, после лечения.

Fig. 2. Condition of the skin of patient L., 24 years, after treatment.



tion), наибольший уровень удовлетворенности терапией наблюдался в группе комбинированного лечения, где средний балл составил $86,4 \pm 8,2$ по сравнению с $76,1 \pm 9,4$ и $74,3 \pm 8,9$ балла в группах лазерной и фотодинамической монотерапии соответственно ($p < 0,05$). При этом основными факторами, определяющими удовлетворенность пациентов, были выраженность клинического эффекта и удобство проведения процедур.

В рамках сравнительного анализа эффективности различных методов терапии АтД было установлено, что комбинированное применение лазерной и фотодинамической терапии приводит к снижению индекса SCORAD на $78,4 \pm 6,2\%$ по сравнению с исходным уровнем, что статистически значимо превышает результаты монотерапии лазером ($62,1 \pm 7,4\%$), ФДТ ($59,3 \pm 6,8\%$) и стандартной медикаментозной терапии ($49,2 \pm 5,6\%$) ($p < 0,001$). При этом в группе комбинированного лечения медиана индекса SCORAD снизилась с $39,1$ [33,2;

$46,4$] до $8,5$ [6,2; 11,3] балла, что соответствует переходу от тяжелой к легкой степени тяжести АтД согласно общепринятым критериям [2, 3]. По итогам анализа динамики отдельных компонентов индекса SCORAD показано, что комбинированная терапия приводит к уменьшению выраженности эритемы на $82,3 \pm 7,1\%$, отека/папулезных элементов на $79,6 \pm 6,8\%$, эксфолиаций на $88,2 \pm 5,4\%$, лихенификации на $69,4 \pm 8,3\%$ и зуда на $84,1 \pm 6,2\%$, что превосходит эффективность других методов лечения ($p < 0,01$).

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного применения лазерной и фотодинамической терапии в лечении АтД средней и тяжелой степени тяжести. Сочетанное использование этих методов приводит к более выраженному уменьшению интенсивности клинических проявлений заболевания, восстановлению эпидермального барьера и нормализации иммунологических показателей в коже по сравнению с монотерапией. Синергетический эффект комбинированного лечения, вероятно, обусловлен одновременным воздействием на различные звенья патогенеза АтД, включая подавление Th2-иммунного ответа, снижение продукции провоспалительных цитокинов и стимуляцию синтеза структурных белков эпидермиса [7, 8]. Учитывая хорошую переносимость и высокий уровень удовлетворенности пациентов, данный подход может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике как эффективный и безопасный метод терапии АтД. Необходимо отметить некоторые ограничения исследования, включая относительно небольшой объем выборки и короткий период наблюдения. Кроме того, в работе не проводили оценку отдаленных результатов лечения и частоты рецидивов АтД после окончания терапии. В связи с этим перспективным направлением дальнейших исследований является изучение долгосрочной эффективности и безопасности комбинированного применения лазерной и фотодинамической терапии у пациентов с АтД, а также разработка оптимальных терапевтических протоколов с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Не менее важный аспект – оценка экономической эффективности данного метода лечения и его сравнение с традиционными подходами к терапии АтД.

Оптимизация терапевтических протоколов и дальнейшее изучение долгосрочной эффективности данного подхода позволят повысить результативность лечения и улучшить качество жизни пациентов с атопическим дерматитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener.* 1980.
- Liu P, Zhao Y, Mu ZL et al. Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis. *Chin Med J* 2016; 129:757–762. DOI:10.4103/0366-6999.178960
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматологии, венерологии, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):8-32. DOI: 10.25208/vdv1261. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. The results of the activities of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2020: work in a pandemic. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2021;97(4):8-32. DOI: 10.25208/vdv1261 (in Russian).
- Guo Y, Zhang K-Y, Zou Y-F and Yu B. National situation, trends, and predictions of disease burden of atopic dermatitis in Chinese children and adolescents. *Front. Microbiol* 2023;14:1161969. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1161969
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019 Mar 1;40(2):84-92. DOI: 10.2500/aar.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565.
- Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при atopическом дерматите. *Российский аллергол. журн.* 2015;(1):3-14. Elisyutina O.G., Fedenko E.S., Boldyreva M.N., Gudima G.O. Features of the immune response and the role of certain cytokines in atopic dermatitis. *Russian allergen. Journal.* 2015;(1):3-14 (in Russian).
- Akdis M, Trautmann A, Klunker S et al. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector *Th1* cells. *FASEB J.* 2003;17(9):1026-1035.
- Moosbrugger-Martinez V, Lepince C, Méchin MC et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022 May 10;23(10):5318. DOI: 10.3390/ijms23105318. PMID: 35628125; PMCID: PMC9140947.
- Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309-315. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000376
- Заславский Д.В., Свитич О.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. Zaslavsky D.V., Svitich O.A., Kudryavtseva A.V. Atopic dermatitis. An interdisciplinary approach to diagnosis and treatment: A Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).
- Ревякина В.А., Геппе Н.А. Малахов А.Б. и др. (2021). Биологические препараты в терапии atopического дерматита и бронхиальной астмы: фокус на Дупилумаб. *Педиатрия. Consilium Medicum.* (2):129-137. Revyakina V.A., Geppe N.A., Malakhov A.B. et al. Biologics in the treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma: focus on Dupilumab Pediatrics. *Consilium Medicum.* 2021;(2):129-137 (in Russian).
- Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: *Clinical and Laboratory Monitoring.* *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 Mar;13(3):729-749. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36790724; PMCID: PMC9930707.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1: 1-15.
- Справочник Видаль. Vidal's Handbook. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/228>
- Кирьянова В., Сулова Г., Булина О. и др. Физиотерапевтические методы лечения atopического дерматита. *Физиотерапевт.* 2023;88-103. 10.33920/мед-14-2305-10 Kiryanova V., Suslova G., Bulina O. et al. Physiotherapeutic methods of treatment of atopic dermatitis. *Physiotherapist.* 2023;88-103. 10.33920/honey-14-2305-10 (in Russian).
- Волнухин В.А. Фототерапия заболеваний кожи. Часть I: основные аспекты применения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(6):78-84. Volnukhin V.A. Phototherapy of skin diseases. Part I: the main aspects of the application. *Clinical dermatology and venereology.* 2018;17(6):78-84 (in Russian).
- Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Dec;30(4):199-209. DOI: 10.1016/j.sder.2011.08.001. PMID: 22123417.
- Владимиров В.В., Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю. и др. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(5):54-58. Vladimirov V.V., Olishova O.Yu., Vertieva E.Yu. et al. Photodynamic therapy in the treatment of vulgar acne. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(5):54-58 (in Russian).
- Kremer N, Sherman S, Lapidoth M et al. Self-administered daylight-activated photodynamic therapy for the treatment of hand eczema: A prospective proof-of-concept study. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14329. DOI: 10.1111/dth.14329. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32975350.
- Sanclemente G, Medina L, Villa JF et al. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the American Journal of Geriatric Psychiatry, 2006;14:6-20. DOI: 10.1097/01.JGP.000192501.03069.b
- Поняев А.И., Глухова Я.С., Черных Я.С. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор). *Известия СПбГИТ (ТУ).* 2017;41 (67). Ponyaev A.I., Glukhova Ya.S., Chernykh Ya.S. Photosensitizers for photodynamic therapy (review). *Izvestiya SPbGIT (TU).* 2017;41(67) (in Russian).
- Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к atopическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. *Лечащий врач.* 2018;(4):24. Kosheleva I.V., Khasanova A.R. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways. *The attending physician.* 2018;(4):24 (in Russian).
- Донцова Е.В., Иванова И.И., Новикова Л.А. и др. Изменения иммунологических показателей при использовании комбинированного физиотерапевтического метода в комплексном лечении atopического дерматита у детей. *Человек и его здоровье.* 2022;25(1):11-18. Dontsova E.V., Ivanova I.I., Novikova L.A. et al. Changes in immunological parameters when using a combined physiotherapy method in the complex treatment of atopic dermatitis in children. The man and his health. 2022;25(1):11-18 (in Russian).
- Лян Н.А., Хан М.А., Филатова Т.А. Технологии медицинской реабилитации детей с atopическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2017;1(48):4-8. Liang N.A., Khan M.A., Filatova T.A. Technologies of medical rehabilitation of children with atopic dermatitis. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2017;1(48):4-8 (in Russian).
- Странадко Е.Ф., Каменская В.Н. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование. *Лазерная медицина.* 2013;17(2):44-9. Stranadko E.F., Kamenskaya V.N. Photodynamic therapy: a scientific study. *Laser medicine.* 2013;17(2):44-9 (in Russian).
- Молочков А.В., Романко Ю.С., Казанцева К.В. и др. Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы. *Альманах клинической медицины.* 2014;(34):30-35. Molochkov A.V., Romanko Yu.S., Kazantseva K.V. et al. Laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy in dermatology: opportunities and prospects. *The Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(34):30-35 (in Russian).
- Pozzi G, Asero R. Skin photodynamic therapy in severe localized atopic dermatitis: a case report. *Br J Dermatol.* 2010 Aug;163(2):430-1. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09823.x. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20426774.
- Pozzi G, Asero R. Skin photodynamic therapy in severe localized atopic dermatitis: a case report. *British Journal of Dermatology.* August 2010;163(2, 1):430-431.
- Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А., Гуськова О.П. Эффективность методики комбинированного внутривенного лазерного облучения крови (ЛУФОК®+ВЛОК-525) в комплексном лечении больных atopическим дерматитом. *Лазерная медицина.* 2016;20(1):17-20. Moskvina S.V., Utts S.R., Schneider D.A., Guskova O.P. Effectiveness of the technique of combined intravenous laser irradiation of blood (LU-FOK®+VLOK-525) in the complex treatment of patients with atopic dermatitis. *Laser medicine.* 2016;20(1):17-20 (in Russian).
- Kim YL, Lim HS, Lee SM. Effect of low-level laser intervention on dermatitis symptoms and cytokine changes in DNCB-induced atopy mouse

model: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med.* 2021 Nov;22(5):1196. DOI: 10.3892/etm.2021.10630. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34584541; PMCID: PMC8422383.

32. Рождественский М.Е., Конова О.М., Плотников Н.В. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света от аппаратов «Биоптрон» при бронхиальной астме и ато-

пическом дерматите у детей. *Вестник Росздравнадзора.* 2010;(5):54-59.

Rozhdestvensky M.E., Konova O.M., Plotnikov N.V. The use of polychromatic incoherent polarized light from Bioptron devices in bronchial asthma and atopic dermatitis in children. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2010;(5):54-59 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дин Инюй – аспирант каф. кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0002-2342-276X

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, асс. каф. кожных и венерических болезней лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0001-6497-7062

Аркатова Мария Евгеньевна – студентка лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0009-0004-3393-5512

Поступила в редакцию: 10.09.2024

Поступила после рецензирования: 17.09.2024

Принята к публикации: 19.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yingyu Ding – Postgraduate Student, Department of Skin and Venereal Diseases named after. V.A. Rakhmanov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Email: dininyui@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-2342-276X

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Maria E. Arkatova – student, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after. N.A. Semashko, Russian University of Medicine. ORCID: 0009-0004-3393-5512

Received: 10.09.2024

Revised: 17.09.2024

Accepted: 19.09.2024



Клинический случай

Клинический случай пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью

Е.С. Лепехина, Е.В. Надей, Е.В. Усачева✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Аннотация

Общий вариабельный иммунодефицит (общая вариабельная иммунная недостаточность – ОВИН) представляет собой первичный иммунодефицит, характеризуемый нарушением дифференцировки антител, сниженным ответом на вакцинацию и устойчивостью к инфекциям. Это заболевание наиболее клинически значимое из встречающихся иммунодефицитов, так как проявляется разнообразной клинической симптоматикой и может начинаться в любом возрасте, в равной степени болеют мужчины и женщины. Наиболее часто в основе развития лежат спорадические мутации или воздействие эпигенетических факторов, при генетическом тестировании чаще выявить причинно-значимый ген не удастся. Семейный анамнез, как правило, не отягощен. Для ОВИН характерно многообразие клинических проявлений, которые у большинства пациентов представлены рецидивирующими инфекциями. Около половины пациентов также имеют признаки нарушения иммунной регуляции, приводящей к аутоиммунным, воспалительным или злокачественным заболеваниям: хроническим заболеваниям легких, желудочно-кишечным расстройствам, заболеваниям печени, гранулематозным инфильтратам нескольких органов, лимфоидной гиперплазии, спленомегалии или злокачественным новообразованиям. ОВИН может проявляться нарушениями одной из этих категорий или сочетать нарушение нескольких из них. Наиболее распространены пневмония, аутоиммунные заболевания, спленомегалия и бронхоэктатическая болезнь. Диагностика ОВИН часто задерживается, что приводит к несвоевременному лечению и развитию осложнений. На примере клинического случая, выявленного в Омске, продемонстрировано, насколько важна осведомленность врачей разного профиля об ОВИН и насколько гиподиагностика ухудшает продолжительность и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: общий вариабельный иммунодефицит, первичный иммунодефицит, антитела, рецидивирующие инфекции.

Для цитирования: Лепехина Е.С., Надей Е.В., Усачева Е.В. Клинический случай пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 129–132. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00507

Clinical Case

A clinical case of a patient with common variable immune deficiency

Ekaterina S. Lepekhina, Elena V. Nadey, Elena V. Usacheva✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Abstract

General variable immunodeficiency (general variable immune deficiency) is a primary immunodeficiency characterized by impaired antibody differentiation, decreased response to vaccination and resistance to infections. The disease is the most clinically significant of the immunodeficiency disorders, as it manifests itself in a variety of clinical symptoms and can start at any age, men and women are equally ill. Most often, sporadic mutations or the effects of epigenetic factors are at the heart of development, and it is often not possible to identify a causally significant gene during genetic testing. Family history, as a rule, is not burdened. OVIN is characterized by a variety of clinical manifestations, which in most patients are represented by recurrent infections. About half of the patients also have signs of impaired immune regulation, leading to autoimmune, various inflammatory or malignant diseases: chronic lung diseases, gastrointestinal disorders, liver diseases, granulomatous infiltrates of several organs, lymphoid hyperplasia, splenomegaly or malignant neoplasms. OVIN may be manifested by violations of one of these categories, or a combination of violations of several of them. The most common are pneumonia, autoimmune diseases, splenomegaly and bronchiectasis. Diagnosis of OVIN is often delayed, which leads to untimely treatment and the development of complications. Using the example of a clinical case identified in Omsk, it is demonstrated how important the awareness of doctors of various profiles about OVIN is, and how underdiagnoses worsens the duration and quality of life of patients.

Keywords: general variable immunodeficiency, primary immunodeficiency, antibodies, recurrent infections.

For citation: Lepekhina E.S., Nadey E.V., Usacheva E.V. A clinical case of a patient with common variable immune deficiency. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 129–132 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00507

Введение

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН) – это сложный гетерогенный иммунодефицит, характеризующийся гипогаммаглобулинемией и нарушением дифференцировки В-клеток в клетки памяти или плазмциты, секретирующих антитела, что клинически проявляется рецидивирующими инфекциями [1]. ОВИН относится к группе первичных иммунодефици-

тов (ПИД) с нарушением синтеза антител и является наиболее симптоматически значимым и распространенным из них. По разным данным, частота заболевания варьирует от 1:10000 до 1:100000 случаев [2]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [3]. При этом в детском возрасте ОВИН встречается преимущественно у мальчиков, среди взрослых пациентов преобладают женщины [4]. Наибольшая распро-

страненность характерна для развитых стран, что связано, вероятно, с большей осведомленностью медицинских работников, а также доступностью методов диагностики [5].

ОВИН имеет сложную генетическую основу. Большинство заболевших не следуют классическому менделеевскому типу наследования и представляют собой единичные спорадические случаи. Около 15–25% случаев являются моногенными формами, остальные развиваются в результате дигенного или полигенного наследования либо в результате накопления соматических мутаций и воздействия эпигенетических факторов [6]. Эпигенетические механизмы влияют на экспрессию генов без изменения последовательности генов зародышевой линии ДНК и изменяют нормальную программу развития иммунных клеток [7]. У 90% пациентов с ОВИН определяется нормальный уровень В-лимфоцитов, однако нарушены конечные стадии дифференцировки В-клеток и усилен их апоптоз, что приводит к нарушению выработки антител [8].

ОВИН может стартовать в детском (2–5 лет) и в юном возрасте (18–25 лет) [9]. Заболевание протекает с разнообразной клинической симптоматикой, в связи с чем пациенты часто наблюдаются у специалистов различного профиля, а время между первым появлением симптомов и установлением диагноза составляет в среднем 5–7 лет. В структуре клинической картины инфекции встречаются у 94% больных, спленомегалия – у 60%, лимфаденопатия – у 40%, аутоиммунные заболевания – у 29%, хронические заболевания легких – у 29%, бронхоэктатическая болезнь – у 11%, воспалительные заболевания ЖКТ – у 15%, мальабсорбция – у 6%, гранулематозная болезнь – у 10%, заболевания печени – у 9%, лимфома – у 8%, другие виды рака – у 7%.

Примерно в 30% случаев рецидивирующие инфекции – это единственное проявление ОВИН. Возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и различные виды микоплазм. Из вирусов наиболее распространен риновирус. В редких случаях могут развиваться оппортунистические инфекции. Характерно развитие пневмоний (около 3/4 больных имели минимум один эпизод пневмонии до постановки диагноза), риносинуситов, отитов, приводящих к потере слуха. Тяжелые рецидивирующие инфекции – причины формирования бронхоэктазов и интерстициальной болезни легких. Данные осложнения представляют собой одну из основных причин смерти пациентов с ОВИН. К моменту выявления заболевания более трети пациентов имеют хроническое заболевание легких. Также у пациентов с ОВИН может развиваться гранулематозная болезнь с развитием легочных и внелегочных гранулем. Гранулемы могут обнаруживаться в лимфоузлах, селезенке, печени, кишечнике, головном мозге, глазах или коже.

Характерно поражение желудочно-кишечного тракта инфекционного генеза в виде острых и хронических диарей. Наиболее значимые возбудители *G.lambliа*,

C.jejune, *Salmonella*. Подобные инфекции развиваются у пациентов с низким уровнем IgA [10]. У 10–20% больных развивается диарейный синдром неинфекционного генеза, приводящий к мальабсорбции и белково-энергетической недостаточности, дефициту электролитов, трудно поддающийся лечению и требующий длительного парентерального питания в тяжелых случаях [11]. Желудочно-кишечные заболевания могут быть основным проявлением ОВИН и включают в себя: воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, проктит, болезнь Крона), энтеропатию с потерей белка, желудочно-кишечную лимфому.

Около 10–30% пациентов страдают аутоиммунными заболеваниями, которые могут быть единственным проявлением. Наиболее распространенными и потенциально тяжелыми являются аутоиммунные цитопении (нейтропения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура). Реже встречаются ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, витилиго. Пациенты с ОВИН имеют повышенный риск злокачественных заболеваний. У 2–10% пациентов развиваются неходжкинские лимфомы. Имеются данные о десятикратном риске развития рака желудка, по сравнению с общей популяцией, что обусловлено влиянием вируса Эпштейна–Барр и *H. pylori* [12]. Около 12–42% больных ОВИН имеют бронхиальную астму и другие атопические заболевания. Однако по сравнению с общей популяцией, у пациентов с ОВИН аллергические заболевания встречаются реже и характеризуются низким уровнем общего IgE и отрицательным аллергологическим обследованием [13]. У 10% пациентов развиваются заболевания печени, включающие первичный билиарный холангит, гранулематозную болезнь печени и идиопатическую нецирротическую портальную гипертензию.

Диагноз ОВИН устанавливается на основании клинических симптомов (рецидивирующие инфекции, аутоиммунные проявления, образование гранулем, необъяснимая поликлональная лимфопрлиферация), снижения показателей гуморального иммунитета, при отсутствии выраженных нарушений Т-клеточного звена и сниженного ответа на вакцинацию. Отягощенный семейный анамнез по ПИД с нарушением выработки антител также является диагностическим критерием [14], однако выявить наследственный фактор удается крайне редко. Лечение пациентов с ОВИН включает в себя заместительную терапию препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного и подкожного введения, а также профилактику и лечение инфекций. Кратность и объем терапии определяются тяжестью заболевания. Пациент должен регулярно наблюдаться у аллерголога-иммунолога и быть обеспечен препаратами для базисной терапии.

Описание клинического случая

Пациент И., 27 лет, впервые консультирован врачом аллергологом-иммунологом с жалобами на выраженную слабость, одышку, кашель, периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр.

Динамика уровней иммуноглобулинов <i>Dynamics of immunoglobulin levels</i>			
Дата исследования	IgG г/л (8–16)	IgA г/л (0,7–5)	IgM г/л (0,62–1,82)
13.11.2007	0,4	0,55	0,01
24.12.2007	2,7	0,4	0,26
25.03.2008	0,2	0,52	0,16
02.03.2009	2,4	0,8	0,42
12.03.2009	3,7	0,72	0,3
08.07.2010	3,2	0,72	0,28
20.07.2010	4,2	0,84	0,44
05.05.2011	2,1	0,74	0,42
23.05.2011	3,7	0,56	0,46
06.03.2012	0,9	0,39	0,5
14.05.2012	1,9	0,26	0,72
11.07.2013	4,3	0,14	–
12.05.2014	6,3	0,2	–
13.03.2015	4,4	0,24	–
10.05.2016	1,7	–	–
04.05.2017	0,16	0,07	0,66
21.06.2018	4,3	0,18	–
20.05.2019	5,6	0,18	0,73

Из анамнеза заболевания известно, что пациент с детства страдает частыми ОРВИ с бактериальными осложнениями в виде рецидивирующих гнойных бронхитов, герпетическими высыпаниями на лице, длительной фебрильной лихорадкой. Наблюдался педиатром.

В 1998 г. (19 лет) обследовался в гематологическом стационаре по поводу изменений в ОАК, сыпи, диагностирован токсоплазмоз.

С 2001 г. (23 года) – рецидивирующие грибковые поражения кожи кистей и стоп, ногтей.

С 2005 г. (26 лет) к вышеперечисленным жалобам присоединилась одышка при физической нагрузке, кашель со слизисто-гнойной мокротой, субфебрильная температура вне ОРВИ. Пациент обследован терапевтом, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлен диссеминированный процесс. В течение 1,5 года проходил лечение у фтизиатра, без эффекта. После консультации пульмонолога установлен диагноз идиопатического фиброзирующего альвеолита. В ходе обследования впервые выявлена спленомегалия. Пациент осмотрен гематологом, проведена трепанобиопсия, выявлены признаки сублейкемического миелоза, назначена терапия преднизолоном.

В 2006 г. (27 лет) на фоне сохраняющихся жалоб развивается левосторонняя верхнедолевая пневмония, по тяжести состояния пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение, где вновь осмотрен фтизиатром (туберкулез исключен). При исследовании иммунного статуса выявлено снижение гуморального звена иммунитета: IgG 0,1 г/л, М 0,56 г/л, А 0,14 г/л,

ЦИК 5. Пациент был переведен в отделение аллергологии и иммунологии, где после дообследования и консультации с научными сотрудниками ГНЦ – института иммунологии (Москва) подтвержден диагноз ПИД – общая переменная иммунная недостаточность. Подобных случаев в семье пациента ранее не выявлялось. В качестве заместительной терапии рекомендованы ежемесячное внутривенное введение иммуноглобулина и профилактическое антибактериальное и антимикотическое лечение. Таким образом, время от появления первых симптомов до установления диагноза составило более 20 лет. На фоне заместительной терапии самочувствие пациента значительно улучшалось, кашель и одышка купировались, ОРВИ становились реже и легче, уровень Ig повышался (см. таблицу).

Однако по личным обстоятельствам регулярно получать терапию пациент не мог, и на фоне перерывов в лечении самочувствие ухудшалось вновь: возвращались одышка, кашель с гнойной мокротой, лихорадка, выраженная слабость.

С 2012 г. (33 года) появились боли в суставах и костях (внешне неизмененных), отеки голеней. Постепенно формировалось депрессивное расстройство.

В 2013 г. (34 года) самочувствие стало ухудшаться, к существующим жалобам присоединились фебрильные судороги, в связи с чем была назначена противосудорожная терапия. В дальнейшем пациент перенес несколько эпизодов отита, верхнечелюстных синуситов, периодически беспокоили боли в пояснице.

Последняя госпитализация была в 2021 г., в возрасте 42 лет. К этому времени на фоне основного заболевания развилось множество осложнений: артериальная гипертензия, дистрофия миокарда, идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, буллезная эмфизема, хроническая железодефицитная анемия, хронический верхнечелюстной синусит, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический описторхоз, энцефалопатия, симптоматическая эпилепсия, что еще раз подчеркивает мультидисциплинарность данной патологии.

Заключение

Общий переменный иммунодефицит, как один из наиболее частых клинически значимых ПИД, представляет собой мультидисциплинарную проблему, требующую настороженности врача любой специальности. Ключевые особенности данного состояния – дебют в любом возрасте, выраженное многообразие симптомов, необходимость в пожизненной заместительной терапии. Несвоевременное выявление заболевания приводит к развитию многочисленных осложнений, снижает эффективность терапии и качество жизни пациентов, что продемонстрировано на представленном клиническом случае.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Le Saos-Patrinis C, Loizon S, Blanco P et al. Functions of Tfh Cells in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* 2020 Jan 30;11:6.
2. Modell V, Orange JS, Quinn J et al. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018 Jun;66(3):367-380.
3. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 Nov;35(4):637-58.
4. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021 Mar 23;12:620709.
5. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol* 2018 Jun;192(3):284-291.
6. de Valles-Ibáñez G, Esteve-Solé A, Piquer M et al. Evaluating the Genetics of Common Variable Immunodeficiency: Monogenetic Model and Beyond. *Front Immunol* 2018 May 14;9:636.
7. Rae W. Indications to Epigenetic Dysfunction in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017 Apr;65(2):101-110.
8. Ganjalikhani-Hakemi M, Yazdani R, Esmaeili M et al. Role of Apoptosis in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2017 Nov 16;17(4):332-340.
9. Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS et al. Two Sides of the Same Coin: Pediatric-Onset and Adult-Onset Common Variable Immune Deficiency. *J Clin Immunol* 2017 Aug;37(6):592-602.
10. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008 May 15;46(10):1547-54.
11. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S et al. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep* 2016 Apr;18(4):17.
12. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M et al. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol* 2011 Jul;165(1):1-7.
13. Yazdani R, Heydari A, Azizi G et al. Asthma and Allergic Diseases in a Selected Group of Patients With Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(3):209-11.
14. ESID diagnostic criteria for PID. URL: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q3> (access date: 08.04.2024). Text : electronic.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лепехина Екатерина Сергеевна – врач-ординатор, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lepehina.ekaterina1995@gmail.com

Надей Елена Витальевна – канд. мед. наук, доцент, доцент каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: nadeyelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0440-7118

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

Поступила в редакцию: 28.07.2024

Поступила после рецензирования: 12.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina S. Lepekhina – Medical Resident, Omsk State Medical University. E-mail: lepehina.ekaterina1995@gmail.com

Elena V. Nadey – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: nadeyelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0440-7118

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

Received: 28.07.2024

Revised: 12.08.2024

Accepted: 22.08.2024



Оригинальная статья

Лабораторные маркеры воспалительной активности у пациентов с боевыми травмами конечностей

С.В. Тополянская^{1,2}✉, Л.И. Бубман¹, М.Н. Куржос¹, Ю.Ю. Васильева¹, А.Ю. Молочников¹, С.О. Хан¹, В.В. Карпов¹, А.И. Нечаев¹, А.М. Эмомадов¹, И.П. Марченко¹, К.А. Лыткина¹, И.М. Буриев¹, Г.Г. Мелконян^{1,3}

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

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

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

Аннотация

Цель – изучить лабораторные маркеры воспалительной активности – С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин (ИЛ)-6, ферритин, лейкоциты и лейкоцитарные индексы, СОЭ – у пациентов с боевыми травмами конечностей.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 248 пациентов, перенесших боевые травмы нижних и/или верхних конечностей в сроки от 4 до 58 дней (в среднем 15,8±8,6 дня) до поступления в стационар. Все участники исследования мужчины. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 19 до 59 лет, в среднем составляя 35,6±8,3 года. Наиболее часто раны локализовались на голенях (в 29,3% случаев) и стопах (12,8%). У всех пациентов определяли уровень СРБ, выполняли общий и биохимический анализы крови, вычисляли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО), нейтрофилов к моноцитам (НМО), тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО), лимфоцитов к моноцитам (ЛМО), а также произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс, СИВИ). Рассчитывали отношение СРБ к альбумину. У 62 пациентов было выполнено определение концентрации ИЛ-6 в крови, у 42 – уровня ферритина в крови.

Результаты. Среднее значение СРБ составило 43,6 мг/л, СОЭ – 44,5 мм/ч, число лейкоцитов – $9,7 \times 10^9$ /л, число нейтрофилов – $6,8 \times 10^9$ /л, число тромбоцитов – $514,7 \times 10^9$ /л, НЛО – 4,47, НМО – 9,29, ЛМО – 2,49, ТЛО – 323,2. Медиана СИВИ составила 1089. Уровень СРБ был повышен у 87,1% пациентов, СОЭ – у 87,3%. Лейкоцитоз выявлялся у 52,2% раненых, тромбоцитоз – у 83,1%. Медиана концентрации ИЛ-6 составила 0,86 пг/мл, ферритина – 249,1 нг/мл, отношения СРБ к альбумину – 0,61. У пациентов с ампутированными конечностями зарегистрированы значительно более высокие показатели СРБ ($p=0,0005$), числа лейкоцитов ($p=0,00007$), числа нейтрофилов ($p=0,000004$), доли нейтрофилов ($p=0,000009$), НЛО ($p=0,000002$), СИВИ ($p=0,0003$) и ИЛ-6 ($p=0,02$). У раненых с тромбозами наблюдались более высокие уровни ИЛ-6 ($p=0,02$), число лейкоцитов ($p=0,006$), число нейтрофилов ($p=0,002$), доля нейтрофилов ($p=0,01$), большее НЛО ($p=0,001$) и СИВИ ($p=0,01$). Установлены обратные корреляции между временем, прошедшим с момента ранения, и различными лабораторными показателями: СРБ ($p<0,000001$), СОЭ ($p=0,0001$), числом лейкоцитов ($p<0,000001$) и нейтрофилов ($p<0,000001$), НЛО ($p<0,000001$), СИВИ ($p=0,002$), фибриногеном ($p=0,000002$) и отношением СРБ к альбумину ($p=0,000002$). Зарегистрированы высокодостоверные корреляции между различными лабораторными показателями воспалительной активности. Установлены прямые корреляционные взаимосвязи между изученными лабораторными показателями воспалительной активности и числом хирургических обработок ран.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о выраженном повышении всех изученных лабораторных показателей воспалительной активности у пациентов с боевыми травмами конечностей. Необходимо продолжение исследований по изучению лабораторных маркеров воспаления у пациентов с боевыми ранениями.

Ключевые слова: раны, боевые травмы, воспаление, С-реактивный белок, лейкоцитарные индексы, интерлейкин-6, ферритин, отношение СРБ к альбумину.

Для цитирования: Тополянская С.В., Бубман Л.И., Куржос М.Н., Васильева Ю.Ю., Молочников А.Ю., Хан С.О., Карпов В.В., Нечаев А.И., Эмомадов А.М., Марченко И.П., Лыткина К.А., Буриев И.М., Мелконян Г.Г. Лабораторные маркеры воспалительной активности у пациентов с боевыми травмами конечностей. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 133–144. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00508

Original article

Laboratory markers of inflammatory activity in patients with combat limb injuries

S.V. Topolyanskaya^{1,2}✉, L.I. Bubman¹, M.N. Kurzho¹, Yu.Yu. Vasilieva¹, A.Yu. Molochnikov¹, S.O. Khan¹, V.V. Karpov¹, A.I. Nechaev¹, A.M. Emomadov¹, I.P. Marchenko¹, K.A. Lytkina¹, I.M. Buriev¹, G.G. Melkonyan^{1,3}

¹War Veterans Hospital No. 3, Moscow, Russia;

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

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

✉sshekshina@yandex.ru

Abstract

The study aim – to investigate laboratory markers of inflammatory activity (C-reactive protein, ESR, leukocytes and leukocyte indices, interleukin-6 and ferritin) in patients with combat limb injuries.

Materials and methods. The prospective observational study enrolled 248 patients who suffered from combat injuries of the lower and/or upper extremities in the period from 4 to 58 days (mean 15.8 ± 8.6 days) before admission to the hospital. All study participants were men. The age of the study patients ranged from 19 to 59 years, with a mean of 35.6 ± 8.3 years. Most often, wounds were localized on the legs (29.3% of cases) and feet (12.8%). In all patients, the level of C-reactive protein (CRP) was determined, general and biochemical blood tests were performed, and the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), neutrophils to monocytes (NMR), platelets to lymphocytes (PLR), and lymphocytes to monocytes (LMR) was calculated, as well as the systemic immunoinflammatory index (SII). The ratio of CRP to albumin was calculated. In 62 patients the concentration of interleukin-6 (IL-6) and in 42 patients the level of ferritin in the blood were determined.

Results. The mean value of CRP was 43.6 mg/l, ESR – 44.5 mm/h, leukocyte count – $9.7 \times 10^9/l$, neutrophil count – $6.8 \times 10^9/l$, platelets – $514.7 \times 10^9/l$, NLO – 4, 47, NMO – 9.29, LMO – 2.49, TLO – 323.2. The median of the systemic immuno-inflammatory index was 1089. The level of CRP was increased in 87.1% of patients, ESR – in 87.3%. Leukocytosis was detected in 52.2% of the wounded, thrombocytosis – in 83.1%. The median concentration of IL-6 was 0.86 pg/ml, ferritin – 249.1 ng/ml, CRP to albumin ratio – 0.61. In patients with amputated limbs, significantly higher levels of CRP ($p=0.0005$), leukocyte count ($p=0.00007$), neutrophil count ($p=0.000004$), % of neutrophils ($p=0.000009$), NLO ($p=0.00002$), SII ($p=0.0003$) and IL-6 ($p=0.02$) were registered. In patients with thrombosis, higher levels of IL-6 ($p=0.02$), leukocyte count ($p=0.006$), number of neutrophils ($p=0.002$), % of neutrophils ($p=0.01$), greater NLO ($p=0.001$) and SII ($p=0.01$) were observed. Inverse correlations were established between the time elapsed from the moment of injury and various laboratory parameters: CRP ($p<0.000001$), ESR ($p=0.0001$), number of leukocytes ($p<0.000001$) and neutrophils ($p<0.000001$), NLO ($p<0.000001$), SII ($p=0.002$), fibrinogen ($p=0.000002$) and the ratio of CRP to albumin ($p=0.000002$). Highly significant correlations were recorded between various laboratory indicators of inflammatory activity. Direct correlations were established between the investigated laboratory indicators of inflammatory activity and the number of surgical treatments of wounds.

Conclusion: The study results demonstrate a significant increase in all investigated laboratory parameters of inflammation in patients with combat injuries. Continued research is needed to investigate laboratory markers of inflammatory activity in patients with combat wounds.

Keywords: wounds, combat trauma, inflammation, C-reactive protein, leukocytes indices, interleukin-6, ferritin, C-reactive protein/albumin ratio.

For citation: Topolyanskaya S.V., Bubman L.I., Kurzhos M.N., Vasilyeva Yu.Yu., Molochnikov A.Yu., Khan S.O., Karpov V.V., Nechaev A.I., Emomadov A.M., Marchenko I.P., Lytkina K.A., Buriev I.M., Melkonyan G.G. Laboratory markers of inflammatory activity in patients with combat limb injuries. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 133–144 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00508

Введение

Боевые раны обширные и сложные, нередко загрязнены и связаны с большим повреждением или утратой тканей, которые усугубляются травмой сосудистого русла [1]. Благодаря усовершенствованиям средств защиты, более высокому уровню медицинской помощи на протяжении всего периода эвакуации, быстрому устранению повреждений, улучшению реанимационной помощи и различным новым хирургическим и терапевтическим методикам, выживаемость этих раненых существенно улучшилась [1, 2]. Однако, несмотря на эти успехи, смертность в результате минно-взрывных ранений и других боевых травм остается достаточно высокой [2, 3]. Относительно высокая частота поздних осложнений усугубляет заболеваемость и смертность у раненых, переживших первоначальную травму [1]. К основным факторам, способствующим неблагоприятному прогнозу у пациентов с тяжелыми травмами, относят развитие синдрома полиорганной дисфункции и инфекционные осложнения [2].

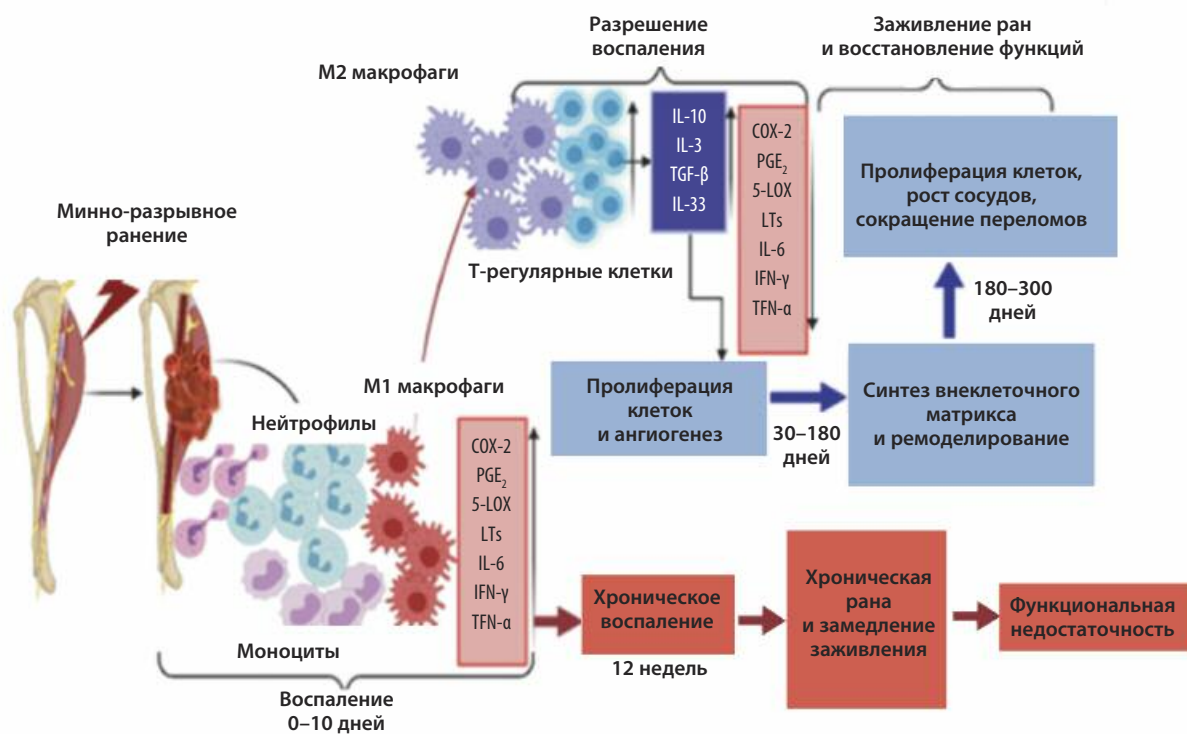
Следует отметить, что неблагоприятные исходы травм определяются не только их тяжестью и/или инфекционными осложнениями, но и интенсивностью иммунновоспалительного ответа, который важен для защиты организма, но в случае его неконтролируемого течения приводит к синдрому полиорганной дисфункции [3]. Нарушения регуляции иммунной системы могут подвергать пациентов риску возникновения поздних осложнений боевой травмы [1, 4] – замедленное заживление ран, поздний сепсис и другие инфекционные осложнения, синдром полиорганной дисфункции, острый респираторный дистресс-синдром и стойкая воспалительная реакция с иммуносупрессией, ведущие к росту заболеваемости и смертности [1, 5]. В связи с нередко возникающими при боевой травме кровотечениями раненым зачастую прово-

дят переливание крови. Переливание большого объема крови, в свою очередь, связано с иммуносупрессией, коагулопатией, ацидозом, органной дисфункцией [1]. Неконтролируемая боль, вызванная обширными ранами, также усугубляет воспалительный процесс и приводит к дисфункции иммунной системы [1, 6]. Вместе с тем при ранениях конечностей со значительным повреждением мягких тканей и переломами костей неоднократные хирургические вмешательства тоже ведут к длительной воспалительной реакции [7].

Хорошо известно, что травма способствует активации почти всех звеньев иммунной системы и что этот процесс сложный и динамичный [1, 8, 9]. Иммунновоспалительная реакция начинается немедленно после ранения, когда множество различных медиаторов, антигенов и токсичных продуктов метаболизма высвобождаются из поврежденных клеток и тканей, активируя иммунную систему и способствуя провоспалительному состоянию [1, 3, 8, 9]. Эти эндогенные факторы взаимодействуют с клетками иммунной системы, инициируя и усугубляя воспалительные реакции (рис. 1) [8, 10]. За счет секреции различных медиаторов, включая цитокины, активируются полиморфно-ядерные лейкоциты, клетки эндотелия, макрофаги и лимфоциты [3]. Цитокины и хемокины играют важную роль в инициировании и сохранении провоспалительного состояния, а также в развитии синдрома системного воспалительного ответа после тяжелой травмы [8, 9]. Целью воспалительной реакции является ограничение дальнейшего повреждения, предотвращение или борьба с инфекцией, устранение мертвых или отмирающих тканей и ускорение заживления [1, 8].

Провоспалительное состояние тщательно балансируется компенсаторными противовоспалительными реакциями, что в конечном итоге приводит к затуханию вос-

Рис. 1. Воспалительные реакции иммунной системы в ответ на боевую травму [по Janakiram N.B., 2021, с изменениями].
 Fig. 1. The immune system inflammatory responses to battle wound [according to Janakiram N.B., 2021, with changes].



паления и возвращению к нормальному гомеостазу [1]. При тяжелой травме может наблюдаться чрезмерно выраженный синдром системного воспалительного ответа, который, независимо от инфекции, приводит к дальнейшему повреждению различных органов и систем и полиорганной недостаточности с неблагоприятным прогнозом [1, 2, 9, 11]. Такие осложнения тяжелой травмы, как синдромы системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции, напрямую связаны с синтезом и высвобождением медиаторов воспаления в кровотоке, обусловленными тяжестью самой травмы. В последующем множественные хирургические вмешательства и/или бактериальные инфекции могут усилить провоспалительный иммунный ответ и привести к тяжелым осложнениям и смерти в поздние сроки после травмы [4, 9]. Нарушение баланса провоспалительных медиаторов способствует более высокому риску инфекционных осложнений (как локальных, так и системных) и персистированию локального воспаления в области раневого ложа, что ухудшает исходы ранений и заживление ран [1].

Боевые раны – пример политравмы, приводящей к активации многих стимулов (воспалительных, ноцицепторных, барорецепторных и других) и развитию острофазового ответа [12]. Однако данных по острофазовому воспалительному ответу при боевых травмах крайне мало. Поэтому мы предприняли попытку своего исследования, целью которого было изучение лабораторных маркеров воспалительной активности – С-реактивного белка (СРБ) интерлейкина (ИЛ)-6, ферритина, лейкоцитов и лейкоцитарных индексов, СОЭ у пациентов с боевыми травмами конечностей.

Материалы и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва) и представляла собой проспективное наблюдательное исследование. В исследование включали раненых с боевыми травмами конечностей, находящихся на стационарном лечении в ГВВ №3 с 15.06.2023 по 29.12.2023.

У всех пациентов определяли уровень СРБ, выполняли общий и биохимический анализы крови. Наряду с этим вычисляли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО), нейтрофилов к моноцитам (НМО), тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО), лимфоцитов к моноцитам (ЛМО), а также произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс, СИВИ), рассчитывали отношение СРБ к альбумину. У 62 пациентов было выполнено определение концентрации ИЛ-6 в крови, у 42 – уровня ферритина в крови. Также проводили скрининговую коагулограмму с определением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, фибриногена.

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

Таблица 1. Исходные лабораторные показатели воспалительной активности
Table 1. Baseline laboratory indicators of inflammatory activity

Показатель	Среднее ± стандартное отклонение	Min-max
СРБ, мг/л	43,6±51,8	0,5–314
СОЭ, мм/ч	44,5±22,0	2–105
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,7±3,5	4,2–32,9
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,8±3,2	2,4–31
Нейтрофилы, %	68,8±8,0	42,3–94,3
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	514,7±201,9	43–1116
НЛО	4,47±3,5	0,97–34,44
НМО	9,29±4,9	3,37–51,67
ЛМО	2,49±1,2	0,5–7,4
ТЛО	323,21±162,6	72,5–1260

Рис. 2. Лейкоциты у пациентов с повышенным уровнем СРБ.
Fig. 2. Leukocytes in patients having elevated C-reactive protein levels.

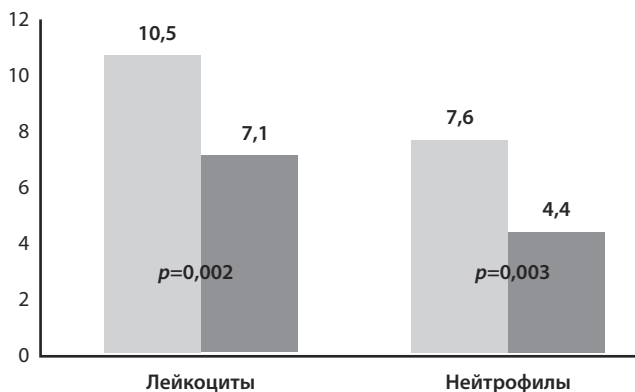
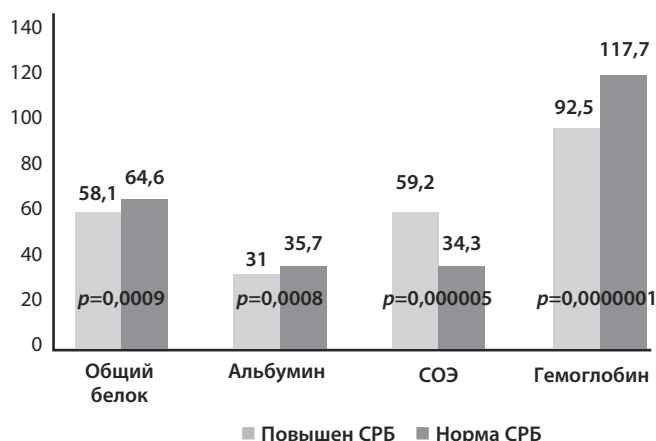


Рис. 3. Лабораторные показатели у пациентов с повышенным уровнем СРБ.
Fig. 3. Laboratory indicators of patients having elevated C-reactive protein levels.



квартилей. Проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В проспективное наблюдательное исследование включены 248 пациентов (все мужчины), перенесших

Рис. 4. Лабораторные показатели у пациентов с повышенным ИЛ-6.
Fig. 4. Laboratory indicators of patients having elevated interleukin-6 levels.

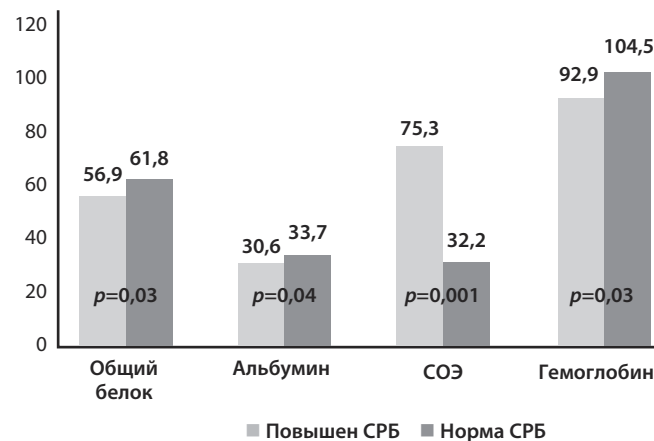
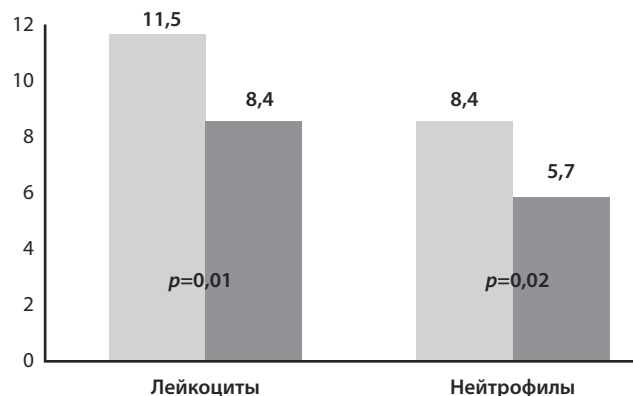


Рис. 5. Лейкоциты у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6.
Fig. 5. Leukocytes in patients having elevated interleukin-6 levels.



боевые ранения нижних и/или верхних конечностей в сроки от 4 до 58 дней (в среднем 15,8±8,6 дня) до поступления в стационар. Возраст участников исследования – от 19 до 59 лет, в среднем 35,6±8,3 года. Практически все участники исследования имели минно-взрывной характер ранения с большим объемом поражения. Наиболее часто раны локализовались на голенях (в 29,3% случаев) и стопах (12,8%). Пациенты с ампутированными конечностями составили 27,4%.

Основные лабораторные показатели воспалительной активности на момент включения пациентов в исследование приведены в табл. 1.

Медиана системного иммуновоспалительного индекса составила 1089 (Q₁–Q₃: 627,3–1839,5), минимальное значение данного показателя – 105,2, максимальное – 42 840. Уровень СРБ был повышен у 87,1% пациентов, СОЭ – у 87,3%. Лейкоцитоз выявлен у 52,2% раненых, тромбоцитоз – у 83,1%. Лабораторные показатели у пациентов с повышенным и нормальным уровнем СРБ представлены на рис. 2 и 3.

Среднее содержание ИЛ-6 составило 0,823 пг/мл, варьируя от 0,37 до 7,81 пг/мл; медиана данного показателя – 0,86 пг/мл [Q₁–Q₃: 0,48–0,79]. У пациентов с

Таблица 2. Лабораторные показатели воспалительной активности у пациентов с ампутированными и с сохранными конечностями
 Table 2. Laboratory indicators of inflammatory activity in patients with amputated and intact limbs

Показатель	Пациенты с ампутированными конечностями (n=68) Среднее±СО*	Пациенты с сохранными конечностями (n=180) Среднее±СО*	p
СРБ, мг/л	65,6±60,2	37,4±47,9	0,0005
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11,4±3,8	9,3±3,3	0,00007
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	8,4±3,2	6,4±3,1	0,000004
Нейтрофилы, %	73,1±7,6	67,7±7,8	0,000009
НЛО	6,17±4,8	4,01±2,9	0,000002
НМО	9,51±4,2	9,29±5,3	0,47
ЛМО	1,91±0,9	2,65±1,2	0,00002
ТЛО	352,7±199,4	312,1±148,9	0,19
СИВИ	2746,8±5647,3	1414,3±1661,7	0,0003
ИЛ-6, пг/мл	1,50±2,1	0,65±0,3	0,02

* СО – Стандартное отклонение

Таблица 3. Корреляции между временем с момента ранения и различными лабораторными показателями
 Table 3. Correlations between the time since injury and various laboratory indicators

Показатель	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	-0,38	<0,000001
СОЭ	-0,27	0,0001
Гемоглобин	0,36	<0,000001
Лейкоциты	-0,37	<0,000001
Нейтрофилы (число)	-0,42	<0,000001
Нейтрофилы (%)	-0,39	<0,000001
Тромбоциты	0,01	0,87
НЛО	-0,38	<0,000001
НМО	-0,11	0,08
ЛМО	0,26	0,00003
ТЛО	0,03	0,68
СИВИ	-0,19	0,002
Фибриноген	-0,34	0,000002
Отношение СРБ к альбумину крови	-0,36	0,000002

Таблица 4. Корреляции между С-реактивным белком и другими лабораторными показателями
 Table 4. Correlations between C-reactive protein and other laboratory indicators

Лабораторный показатель	r (коэффициент корреляции)	p
Общий белок	-0,51	<0,0000001
Альбумин	-0,71	<0,0000001
Железо	-0,58	<0,0000001
Глюкоза	0,21	0,002
СОЭ	0,45	<0,0000001
Гемоглобин	-0,62	<0,0000001
Лейкоциты	0,43	<0,0000001
Нейтрофилы (число)	0,51	<0,0000001
Нейтрофилы (%)	0,50	<0,0000001
Тромбоциты	0,14	0,03
Ферритин	0,48	0,001
Фибриноген	0,60	<0,0000001
МНО	0,16	0,01
Протромбиновое время	0,27	0,00002

повышенным уровнем СРБ средняя концентрация ИЛ-6 в крови достигала 0,98 пг/мл, с нормальным СРБ – 0,56 пг/мл ($p=0,008$). В группе пациентов с наличием лейкоцитоза средняя концентрация ИЛ-6 составила 0,85 пг/мл, у пациентов с нормальным числом лейкоцитов – 0,62 пг/мл ($p=0,03$). Лабораторные показатели у пациентов с повышенным и с нормальным уровнем ИЛ-6 представлены на рис. 4 и 5.

Медиана концентрации ферритина в группе из 42 пациентов составила 249,1 нг/мл (Q_1-Q_3 : 83,9–451,3 нг/мл), его минимальное значение – 26,7 нг/мл, максимальное – 2000 нг/мл. Уровень ферритина в сыворотке крови был повышен у 12 пациентов (29,3% случаев).

Сравнение лабораторных показателей воспалительной активности у пациентов с ампутированными и с сохранными конечностями представлено в табл. 2.

Медиана СРБ у пациентов с ампутациями достигала 37,9 мг/л (Q_1-Q_3 : 14,2–110,4), с сохранными конечностями – 19,9 мг/л (Q_1-Q_3 : 7,2–50,3), медиана СИВИ – 1383,2 (Q_1-Q_3 : 924,8–2752,5) и 1013,3 (Q_1-Q_3 : 573,0–1534,7) соответственно.

Наряду с этим у пациентов с тромботическими осложнениями зарегистрированы более высокие уровни ИЛ-6 в крови ($1,29±1,8$ и $0,64±0,3$; $p=0,02$), число лейкоцитов ($10,8±4,8×10^9/л$ и $9,4±3,0×10^9/л$; $p=0,006$), число нейтрофилов ($8,0±4,6×10^9/л$ и $6,5±2,5×10^9/л$; $p=0,002$), процентная доля нейтрофилов ($71,0±8,7%$ и $68,1±7,7%$; $p=0,01$), большее НЛО ($5,8±6,1$ и $4,1±2,0$; $p=0,001$) и СИВИ ($2592,5±5818$ и $1445,9±1294$; $p=0,01$).

В табл. 3 приведены корреляционные взаимосвязи между временем, прошедшим с момента ранения, и изученными лабораторными показателями.

Таблица 5. Корреляции между интерлейкином-6 и другими лабораторными показателями
Table 5. Correlations between interleukin-6 and other laboratory indicators

Лабораторный показатель	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	0,44	0,0005
СОЭ	0,32	0,03
Гемоглобин	-0,28	0,02
Альбумин	-0,45	0,002
Глюкоза	0,26	0,04
Лейкоциты	0,28	0,03
Нейтрофилы (число)	0,30	0,02

Таблица 6. Корреляции между СОЭ и другими лабораторными показателями
Table 6. Correlations between ESR and other laboratory indicators

Лабораторный показатель	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	0,45	<0,0000001
Лейкоциты	0,27	0,0001
Нейтрофилы (число)	0,30	0,00002
Нейтрофилы (%)	0,28	0,00006
Тромбоциты	0,29	0,00003
Гемоглобин	-0,55	<0,0000001
Общий белок	-0,19	0,009
Альбумин	-0,38	0,000009
Железо	-0,37	<0,0000001
Ферритин	0,3	0,07
Фибриноген	0,54	<0,0000001

Таблица 7. Корреляции между ферритином и другими лабораторными показателями
Table 7. Correlations between ferritin and other laboratory indicators

Лабораторный показатель	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	0,55	0,0003
СОЭ	0,42	0,01
Гемоглобин	-0,43	0,005
Лейкоциты	0,19	0,24
Нейтрофилы (число)	0,29	0,06
Нейтрофилы (%)	0,43	0,006
Тромбоциты	0,12	0,45
Общий белок	-0,47	0,002
Альбумин	-0,67	0,00008
Железо	-0,39	0,02
Креатинин	-0,33	0,03
Фибриноген	0,54	<0,0000001

Корреляции между уровнем СРБ и другими лабораторными показателями представлены в табл. 4, между ИЛ-6 и иными лабораторными параметрами – в табл. 5.

Таблица 8. Корреляции между лейкоцитарными индексами и лабораторными показателями
Table 8. Correlations between the leukocyte indices and laboratory indicators

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
НЛО и СРБ	0,54	<0,000001
НЛО и СОЭ	0,25	0,0005
НЛО и гемоглобин	-0,46	<0,000001
НЛО и фибриноген	0,38	<0,000001
НЛО и общий белок	-0,43	<0,000001
НЛО и альбумин	-0,51	<0,000001
НЛО и железо	-0,34	<0,000001
НЛО и креатинин	-0,2	0,001
НЛО и ИЛ-6	0,21	0,1
НМО и СРБ	0,12	0,06
НМО и СОЭ	0,16	0,02
НМО и гемоглобин	-0,15	0,01
ЛМО и СРБ	-0,42	<0,000001
ЛМО и СОЭ	-0,11	0,1
ЛМО и гемоглобин	0,32	<0,000001
ЛМО и общий белок	0,30	0,000001
ЛМО и альбумин	0,46	<0,000001
ЛМО и железо	0,38	<0,000001
ЛМО и креатинин	0,16	0,01
ЛМО и фибриноген	-0,29	0,00004
ЛМО и ИЛ-6	-0,26	0,05
ТЛО и СРБ	0,21	0,0008
ТЛО и СОЭ	0,2	0,004
ТЛО и гемоглобин	-0,32	<0,000001
ТЛО и альбумин	-0,25	0,0009
ТЛО и железо	-0,24	0,0004
ТЛО и креатинин	-0,18	0,004
ТЛО и фибриноген	0,31	0,000007
СИВИ и СРБ	0,43	<0,000001
СИВИ и СОЭ	0,25	0,0003
СИВИ и гемоглобин	-0,44	<0,000001
СИВИ и фибриноген	0,39	<0,000001
СИВИ и общий белок	-0,31	0,000001
СИВИ и альбумин	-0,46	<0,000001
СИВИ и железо	-0,33	0,000001
СИВИ и креатинин	-0,21	0,0008
СИВИ и ИЛ-6	0,21	0,1

Зарегистрирована также слабая позитивная корреляция между уровнем СРБ и возрастом пациентов ($r=0,16$; $p=0,01$). Средний уровень СРБ у пациентов в возрасте 40 лет и старше составил 51,2 мг/л, моложе 40 лет – 39,8 мг/л ($p=0,006$).

Установлена прямая корреляция между уровнем интерлейкина-6 и возрастом больных – $r=0,26$; $p=0,04$. Наблюдалась тенденция к более высокой концентрации ИЛ-6 у пациентов старше 40 лет, по сравнению с более молодыми ранеными – 1,0 и 0,68 пг/мл, соответственно ($p=0,07$). Достоверной взаимосвязи между ИЛ-6 и временем, прошедшим с момента ранения, не уста-

Таблица 9. Корреляции между отношением СРБ к альбумину и другими лабораторными показателями
Table 9. Correlations between the CRP/albumin ratio and other laboratory indicators

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Интерлейкин-6	0,46	0,002
СОЭ	0,50	<0,000001
Гемоглобин	-0,65	<0,000001
Лейкоциты	0,40	<0,000001
Нейтрофилы (число)	0,47	<0,000001
Нейтрофилы (%)	0,47	<0,000001
НЛО	0,51	<0,000001
ЛМО	-0,46	<0,000001
ТЛО	0,2	0,007
СИВИ	0,43	<0,000001
Фибриноген	0,53	<0,000001
Ферритин	0,57	0,0007
Железо	-0,61	<0,000001

Таблица 10. Корреляции между числом оперативных вмешательств и лабораторными показателями
Table 10. Correlations between the number of surgical interventions and laboratory indicators

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	0,45	<0,000001
СОЭ	0,17	0,01
Лейкоциты	0,18	0,003
Нейтрофилы (число)	0,22	0,0006
Нейтрофилы (%)	0,19	0,002
НЛО	0,22	0,0005
ЛМО	-0,20	0,002
ТЛО	0,12	0,06
СИВИ	0,20	0,001
ИЛ-6	0,28	0,03
Фибриноген	0,31	0,00001
Ферритин	0,39	0,01
Отношение СРБ к альбумину крови	0,45	<0,000001

новлено – $r=-0,15$; $p=0,23$. Корреляции между СОЭ и другими лабораторными показателями представлены в табл. 6.

Корреляции между концентрацией ферритина и другими лабораторными показателями отражены в табл. 7. Кроме того, наблюдалась также тенденция к обратной корреляции между ферритином и временем, прошедшим с момента ранения ($r=-0,28$; $p=0,08$).

В табл. 8 представлены корреляционные взаимосвязи между лейкоцитарными индексами и изученными лабораторными показателями.

Среднее отношение уровня СРБ к альбумину крови составило $1,5 \pm 2,2$ (от 0,01 до 15,3), медиана этого показателя – 0,61 (Q_1-Q_3 : 0,2–2,0). Корреляции между отношением СРБ к альбумину и другими лабораторными показателями отражены в табл. 9.

Число вторичных хирургических обработок ран с некрэктомией достоверно коррелировало с большинством показателей лабораторной воспалительной активности (табл. 10).

Обсуждение

Следует отметить, что в доступной литературе не найдено результатов изучения лейкоцитарных индексов и ферритина у пациентов с боевыми травмами. Имеются лишь единичные публикации по провоспалительным цитокинам и СРБ у пациентов с боевыми травмами [3, 12, 13], а в абсолютном большинстве других работ представлены результаты исследований различных маркеров лабораторной воспалительной активности у пациентов с небоевыми травмами или с посттравматическим стрессовым расстройством.

Полученные нами результаты свидетельствуют об очень частом и выраженном повышении уровня СРБ, СОЭ, числа лейкоцитов и тромбоцитов у раненых с боевыми травмами конечностей. Так, концентрация СРБ была повышена у 87,1% пациентов, а его средний по группе уровень превышал нормальные показатели более чем в 8 раз. В исследовании J. Savić и соавт. с участием 72 раненых в Югославской войне также было отмечено выраженное повышение уровня СРБ, ИЛ-6 и других острофазовых показателей; причем степень их повышения коррелировала с тяжестью ранения [12]. В нашей группе пациентов все основные лабораторные показатели воспалительной активности (СРБ, ИЛ-6, лейкоциты, нейтрофилы, НЛО, СИВИ) также были существенно выше у раненых с наиболее тяжелыми травмами, включая травматическую ампутацию конечностей. В сербском исследовании S.S. Radacovic и соавт. с участием 79 раненых уровень СРБ тоже коррелировал с тяжестью боевой травмы [13]. При этом концентрация СРБ была максимальной на 2-й день после поступления в стационар, а затем она начинала снижаться, составляя на 14-й день 37 мг/л [13]. В нашей же работе средний уровень СРБ достигал 43,6 мг/л, а среднее время от момента ранения – 15,8 дня. В исследовании M. Meisner и соавт. у пациентов с небоевой травмой пиковые концентрации СРБ наблюдались на 2–3-й день после травмы, при этом на 7-й день уровень СРБ находился в пределах нормы только у 6% больных [14].

В работе F.R. Sheppard и соавт. с участием раненых в Ираке и Афганистане пациентов с боевыми травмами конечностей отсроченное заживление ран было связано с увеличением концентрации в сыворотке нескольких медиаторов воспаления, включая ИЛ-6, а повышенные концентрации этого цитокина в раневом отделяемом были маркером критического бактериального загрязнения ран [15]. В нашей работе только у 2 пациентов, у которых определялся уровень ИЛ-6, при микробиологическом исследовании раневого отделяемого не обнаружено роста микроорганизмов, во всех других случаях раны были колонизированы различными бактериальными возбудителями, причем в большинстве своем в ранах наблю-

дался одновременный рост нескольких микроорганизмов.

В различных исследованиях с участием пациентов с небоевыми травмами повышение уровня ИЛ-6 в крови коррелировало с тяжестью повреждения, было предиктором развития синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода [16–22]. В работе F. Gebhard и соавторов у пациентов с травмой отмечалось не только коррелирующее с тяжестью повреждения повышение уровня ИЛ-6, но и у всех пациентов зарегистрировано увеличение концентрации СРБ [17]. Как и в нашей группе пациентов, в этом исследовании уровень СРБ зависел от тяжести травмы [17]. Наряду с этим авторы данной работы обнаружили положительную корреляцию ($r=0,55$) между ИЛ-6 и СРБ [17]. Нами также установлена аналогичная высокодостоверная взаимосвязь между концентрацией СРБ и ИЛ-6 в крови ($r=0,44$; $p=0,0005$). Известно, что ИЛ-6 – один из самых ранних и наиболее важных медиаторов острофазового ответа [17]. Данный провоспалительный цитокин опосредует повреждение органов и тканей при различных инфекционных и других воспалительных заболеваниях и может определять их прогноз [18]. ИЛ-6, в свою очередь, индуцирует синтез СРБ в печени [17]. Повышение уровня СРБ также может чрезвычайно чувствительно отражать повреждение органов и тканей и выраженность воспаления [18]. В исследовании К.А. Edwards и соавт. у военнослужащих с сотрясением головного мозга обнаружено также, что медиана концентрации ИЛ-6 примерно в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе [23], а в работе А.А. Antunes и соавт. у пациентов с небоевой черепно-мозговой травмой и внутричерепным кровоизлиянием была найдена взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 через 6 часов после травмы и прогрессированием объема внутричерепного кровоизлияния [24].

В различных исследованиях продемонстрировано, что политравма приводит к увеличению уровня СРБ, который, как известно, быстро реагирует в ответ на различные провоспалительные состояния. Уровни СРБ коррелируют со смертностью и полиорганной недостаточностью у пациентов с травмами [25]. В индонезийском исследовании у пациентов с тяжелой политравмой на уровень СРБ оказали влияние возраст, индекс массы тела, гиповолемический шок, переливание крови и коагулопатия. При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами, повлиявшими на повышение СРБ, была величина международного нормализованного отношения и гиповолемический шок [25]. В нашем исследовании тоже была зарегистрирована прямая корреляция между уровнем СРБ и МНО ($p=0,01$), а также протромбиновым временем ($p=0,00002$). В вышеописанном индонезийском исследовании уровень СРБ был повышен у всех пациентов в возрасте 40 лет и старше, тогда как у пациентов моложе 40 лет он был повышен в 61,9% случаев [25]. В наблюдаемой нами группе пациентов зарегистрирована аналогичная положительная корреляция между уровнем

СРБ и возрастом раненых ($p=0,01$), а у пациентов в возрасте 40 лет и старше концентрация СРБ была существенно выше ($p=0,006$), чем у раненых моложе 40 лет.

В ответ на политравму происходит не только выраженная активация нейтрофилов, но и посттравматическое снижение общего уровня лимфоцитов. Прогностическое значение НЛО изучали при различных нетравматических заболеваниях, на основании результатов которых предположили, что это отношение может представлять собой простой метод оценки системного воспаления и исходов у пациентов с травмами [26]. В нескольких исследованиях оценивали связь между НЛО и исходами у пациентов с множественными травмами. Так, в сирийском когортном ретроспективном исследовании у 566 пациентов с политравмой (75,8% из которых были с проникающими ранениями) значения НЛО выше 4,0 в первый день после травмы оказались предиктором летального исхода в течение последующих 30 дней [26]. В нашей группе пациентов данное отношение превышало значение четыре в 39,8% случаев, однако летальных исходов в наблюдаемой нами группе раненых не было.

В одном из исследований величина повышения НЛО в течение первых 48 ч после госпитализации была связана с развитием полиорганной недостаточности у 207 пациентов с травмами [27]. В другой работе была продемонстрирована выраженная взаимосвязь между НЛО и ранней смертностью у 285 пациентов с травмами и тяжелым кровотечением [28]. В этом исследовании величина НЛО больше 13,68 на 10-й день после травмы была предиктором внутригоспитальной смертности [28]. Стоит отметить, что в нашей группе пациентов величина НЛО выше 13,68 наблюдалась только в 4 случаях (1,6%). В исследовании E. Dilektasli и соавт. с участием 1356 пациентов с критической травмой превышение НЛО на 2-й и 5-й дни значений 8,19 и 7,92, соответственно, было независимо связано с внутригоспитальной смертностью [29]. У наблюдаемых нами раненых величина НЛО выше 7,92 была зарегистрирована в 23 случаях, однако среднее время от момента ранения было существенно больше (15,8 дня). В другом масштабном исследовании НЛО выше 7,44 оказалось независимым фактором риска смертности пациентов с травмами в отделениях интенсивной терапии, причем это отношение имело лучшую прогностическую ценность при черепно-мозговой травме [30]. Однако в работе H. Fouladseresht и соавт. меньший показатель НЛО (более 5,27) оказался независимым прогностическим фактором внутригоспитальной смертности у пациентов с травмами [31]. В нашей группе раненых значение НЛО более 5,27 было зарегистрировано в 22,9% случаев.

По мнению Y. Qiu и соавт., профиль соотношения нейтрофилов и лимфоцитов через 48 часов после травмы является многообещающим прогностическим инструментом у пациентов с травмами и требует дальнейшего изучения [32]. Согласно данным других авторов, оценка НЛО во время госпитализации – простой и экономически эффективный прогностический

биомаркер, который отражает системную воспалительную реакцию и позволяет прогнозировать риск госпитальной смерти пострадавших от травм [33]. Сочетание НЛО с другими биомаркерами может еще больше повысить точность прогнозирования последствий травм, однако до сих пор вопрос оптимального порогового уровня остается предметом споров [33]. По данным же P. Forget и соавт., нормальное нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у взрослых (но не пожилых) здоровых людей колеблется от 0,78 до 3,53 [34].

В нашем исследовании среднее значение НЛО составило 4,5, а тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (ТЛО) – 323,2. В работе G.F.P. Kusuma и соавт. медиана НЛО и ТЛО пациентов с черепно-мозговыми травмами составила 7,6 и 145,58 соответственно [35]. Как и в нашей группе пациентов, в этом исследовании была зарегистрирована высокодостоверная прямая корреляция НЛО и ТЛО с уровнем СРБ [35]. Более чем двукратная разница в отношении ТЛО, наиболее вероятно, связана с механизмом травмы и очень частыми кровотечениями с последующим реактивным тромбоцитозом у наших раненых. Наряду с этим число тромбоцитов может повышаться и в рамках синдрома системного воспалительного ответа. Кроме активного участия в процессах коагуляции тромбоциты стимулируют также высвобождение провоспалительных медиаторов и взаимодействуют с различными клетками, включая нейтрофилы, Т-лимфоциты и макрофаги, которые инициируют и усиливают воспалительные процессы; следовательно, высокое ТЛО может указывать на повышенный синтез цитокинов и активацию тромбоцитов, которые способствуют усилению воспаления [36].

В одном из исследований ТЛО выше 190,98 наряду с высоким системным иммуновоспалительным индексом и НЛО было предиктором неблагоприятного прогноза через 6 месяцев после выписки из стационара у пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами [37]. В этой работе с плохим прогнозом ассоциировалась величина СИВИ выше 2651 [37]. В наблюдаемой нами группе раненых повышение ТЛО более 190 зарегистрировано в 78,3% случаев, а СИВИ более 2651 – в 13,6% случаев, однако прогноз для жизни у всех наших пациентов был благоприятным.

По результатам систематического обзора M.F. Puyas и соавт., ТЛО может быть независимым прогностическим маркером у взрослых пациентов с травмами головного мозга [36]. Высокий уровень ТЛО при госпитализации может предсказать увеличение риска смертности через 30 дней и неблагоприятные исходы через 6 месяцев после травмы и, что немаловажно, данный показатель может использоваться повсеместно, поскольку является простым, недорогим и рутинным методом исследования [36].

Вместе с тем в других исследованиях было продемонстрировано негативное прогностическое значение не высокого, а низкого ТЛО. Так, в исследовании J.K. Kim и соавт. величина ТЛО менее 65,35 ассоци-

ровалась со значительным увеличением смертности у пациентов с травмами [38]. Стоит отметить, что в нашем исследовании не было ни одного пациента с величиной ТЛО равной или менее 65. В вышеописанной работе Kim J.K. и соавторов, а также в других исследованиях величина ТЛО была существенно ниже, чем в нашей группе пациентов, и составляла 51,3–76,3 для умерших пациентов и 89,9–149,3 – для выживших [38–41]. В исследовании R.-T. Ke и соавт. более высокое число лимфоцитов, более низкое число тромбоцитов и более низкое ТЛО были связаны с более высоким риском смерти у пациентов ОРИТ с травмами [42]. У умерших пациентов величина ТЛО была значительно ниже, чем у выживших (124,3 и 150,6 соответственно), однако существенной разницы в НЛО и МЛО между двумя этими группами не было [42].

В исследовании B. Zhang и соавт. медиана отношения моноцитов к лимфоцитам (МЛО) выше 0,65 независимо ассоциировалась с персистирующим критическим состоянием у пациентов после тяжелой травмы, тогда как отношение нейтрофилов к лимфоцитам значимо не коррелировало с ним [43]. В нашей же группе пациентов среднее значение МЛО было существенно ниже и составило 0,46. В работе D. Zhang и соавт. более высокое НЛО через неделю после ушиба головного мозга и более высокое моноцитарно-лимфоцитарное отношение при поступлении и через 24 ч были достоверно связаны с неблагоприятным прогнозом в течение 6 месяцев после травмы [44]. При этом пороговые значения НЛО и МЛО в качестве предикторов неблагоприятного исхода через 6 месяцев составили 6,39 и 0,76 соответственно [44].

У наблюдаемых нами раненых пациентов повышение уровня ферритина зарегистрировано в 29% случаев и его концентрация напрямую коррелировала с другими лабораторными показателями воспалительной активности. Известно, что ферритин представляет собой не только белок, участвующий в обмене железа, но и играющий важную роль в механизмах воспаления и антиоксидантной защиты [45]. Повышенный уровень ферритина в крови – это индикатор многих воспалительных состояний, включая острые инфекции и травмы. Возможные механизмы увеличения содержания этого белка в крови включают лизис клеток, из-за которого ферритин высвобождается из внутриклеточных хранилищ, воспалительные реакции, при которых он вырабатывается под действием различных провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, а также окислительный стресс [45]. Уровень сывороточного ферритина может быть предиктором исхода травмы и нередко зависит от ее тяжести [45].

В немногочисленных исследованиях показана положительная корреляция между уровнями ферритина в крови и плохим прогнозом у пациентов с травмами [45–47]. Так, в работе Y.S. Ji и соавт. было обнаружено, что уровень ферритина является предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с травмами [47]. В этом исследовании средний уровень ферритина достигал 456 мг/дл, а начало

ОРДС можно было предсказать, когда его значение превышало 340 мг/дл [47]. В нашей группе пациентов средняя концентрация ферритина достигала 334 нг/мл, его повышение выше 340 нг/мл зарегистрировано в 30,9% случаев, однако ни одного случая ОРДС зарегистрировано не было. Авторы еще одной работы пришли к выводу о том, что у пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ динамика сывороточного ферритина отражает прогрессирование полиорганной недостаточности [46].

Отношение СРБ к альбумину – относительно новый показатель воспаления, позволяющий прогнозировать исход различных заболеваний, в том числе политравмы. В исследовании X. Lu и соавт. с участием 264 пациентов с тяжелой травмой индекс шока был значительно выше, когда данное соотношение было ≥ 4 [48]. Кроме того, в этой работе отношение СРБ к альбумину было независимым прогностическим фактором 28-дневной смертности пациентов с множественными травмами [48]. В нашем исследовании среднее отношение уровня СРБ к альбумину крови составило 1,5, а его величина более 4 зарегистрирована лишь в 8,3% случаев и, как было уже сказано ранее, ни одного смертельного исхода у наблюдаемых нами пациентов не было.

В нашей группе пациентов число оперативных вмешательств прямо коррелировало со всеми лабораторными маркерами воспалительной активности. По мнению P.F. Dobson и соавт., при обширной травме

конечностей со значительным повреждением мягких тканей и переломами костей повторные хирургические вмешательства приводят к длительной воспалительной реакции с продолжающимся высвобождением провоспалительных медиаторов [7].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о выраженном повышении всех изученных лабораторных показателей воспалительной активности у пациентов с боевыми травмами. Наибольшие значения маркеров воспаления зарегистрированы у пациентов с ампутациями конечностей. Величина всех основных показателей воспалительной активности закономерно уменьшалась по мере увеличения срока от момента ранения. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между всеми основными лабораторными маркерами воспаления. Различные лейкоцитарные индексы и отношение СРБ к альбумину могут быть использованы в качестве показателей воспалительной активности у пациентов с боевыми травмами. К достоинствам этих маркеров можно отнести их простоту, доступность и низкую стоимость определения. Необходимо продолжить исследования по изучению лабораторных маркеров воспаления у пациентов с боевыми ранениями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Thompson KB, Krispinsky LT, Stark RJ. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies. *Mil Med Res* 2019;6(1):11. DOI: 10.1186/s40779-019-0202-0
- Li R, Ye JJ, Gan L et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2023; Dec 27. DOI: 10.1007/s00068-023-02388-5. Epub ahead of print.
- Surbatovic M, Filipovic N, Radakovic S, Stankovic N, Slavkovic Z. Immune cytokine response in combat casualties: blast or explosive trauma with or without secondary sepsis. *Mil Med* 2007;172(2):190-195. DOI: 10.7205/milmed.172.2.190
- Surbatovic M, Veljovic M, Jevdjic J, et al. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma. *Mediators Inflamm* 2013;2013:362793. DOI: 10.1155/2013/362793
- Brown TS, Hawksworth JS, Sheppard FR, Tadaki DK, Elster E. Inflammatory response is associated with critical colonization in combat wounds. *Surg Infect (Larchmt)* 2011 Oct;12(5):351-7. DOI: 10.1089/sur.2010.110
- Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med* 2008 Jul;36(7 Suppl):S346-57. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817e2fc9
- Dobson PF, Muller K, Balogh ZJ. Systemic Response to Injury. In book: *Textbook of Emergency General Surgery. Springer Nature Switzerland AG* 2023. F.Coccolini, F.Catena (eds.). Available from https://doi.org/10.1007/978-3-031-22599-4_8
- Yang YW, Wu CH, Tsai HT et al. Dynamics of immune responses are inconsistent when trauma patients are grouped by injury severity score and clinical outcomes. *Sci Rep* 2023;13(1):1391. DOI: 10.1038/s41598-023-27969-7.
- Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007;38(12):1336-1345. DOI: 10.1016/j.injury.2007.10.003
- Janakiram NB, Valerio MS, Goldman SM, Dearth CL. The Role of the Inflammatory Response in Mediating Functional Recovery Following Composite Tissue Injuries. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):13552. DOI: 10.3390/ijms222413552
- Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014;384(9952):1455-1465. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5
- Savić J, Černak I, Pejnović N, Topalov D, Lazarov A. Acute phase response to war wound. *Shock* 1995; 4(6): 61. P-89
- Radaković S, Surbatović M, Pavlica M, Stanković N. C-reactive protein as an indicator of the severity of war injuries. *Acta Chir Iugosl* 2003;50(4):91-97. DOI: 10.2298/acio304091r
- Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10(1):R1. DOI: 10.1186/cc3910
- Sheppard FR, Keiser P, Craft DW et al. The majority of US combat casualty soft-tissue wounds are not infected or colonized upon arrival or during treatment at a continental US military medical facility. *Am J Surg* 2010;200(4):489-495. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.001
- Frink M, van Griensven M, Kobbe P et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:49. DOI: 10.1186/1757-7241-17-49
- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al. Is Interleukin 6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans? *Arch Surg* 2000;135(3):291-295. DOI:10.1001/archsurg.135.3.291
- Li Y, Chen L, Fang W, Chen H. Application value of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in the evaluation of traumatic shock. *Exp Ther Med* 2019;17:4586-4592. DOI: 10.3892/etm.2019.7492

19. Okeny PK, Ongom P, Kituuka O. Serum interleukin-6 level as an early marker of injury severity in trauma patients in an urban low-income setting: a cross-sectional study. *BMC Emerg Med* 2015;15:22. DOI: 10.1186/s12873-015-0048-z
20. Sapan HB, Paturusi I, Islam AA et al. Interleukin-6 and interleukin-10 plasma levels and mRNA expression in polytrauma patients. *Chin J Traumatol* 2017;20(6):318-322. DOI: 10.1016/j.cjtee.2017.05.003
21. Sousa A, Raposo F, Fonseca S et al. Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome. *Dis Markers* 2015;2015:747036. DOI: 10.1155/2015/747036
22. Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E et al. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(4):515-521. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01801.x
23. Edwards KA, Gill JM, Pattinson CL et al. Interleukin-6 is associated with acute concussion in military combat personnel. *BMC Neurol* 2020;20(1):209. DOI: 10.1186/s12883-020-01760-x
24. Antunes AA, Sotomaior VS, Sakamoto KS et al. Interleukin-6 plasmatic levels in patients with head trauma and intracerebral hemorrhage. *Asian J Neurosurg* 2010;5(1):68-77
25. Wiargitha IK, Paramita PL. The correlation between aged, body mass index, hypovolemic shock, blood transfusion and coagulopathy in traumatic patient with elevated C-Reactive Protein in Sanglah General Hospital, Denpasar 2017-2018. Available from <https://erepo.unud.ac.id/id/eprint/20275/1/d8af42ec9ecf39975061c047f1b02d04.pdf>. Accessed on 20 June 2024.
26. Soulaïman SE, Dopa D, Raad A-B T et al. Cohort retrospective study: the neutrophil to lymphocyte ratio as an independent predictor of outcomes at the presentation of the multi-trauma patient. *Int J Emerg Med* 2020;13:5. DOI: 10.1186/s12245-020-0266-3
27. Younan D, Richman J, Zaky A, Pittet JF. An Increasing Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Trajectory Predicts Organ Failure in Critically-Ill Male Trauma Patients. An Exploratory Study. *Healthcare (Basel)* 2019;7(1):42. DOI: 10.3390/healthcare7010042
28. Duchesne JC, Tatum D, Jones G et al. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83(5):888-893. DOI: 10.1097/TA.0000000000001683
29. Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81(5):882-888. DOI: 10.1097/TA.0000000000000980
30. Xu J, Li S, Lui KY et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential predictor of poor prognosis in adult patients with trauma and traumatic brain injury. *Front Surg.* 2022;9:917172. DOI: 10.3389/fsurg.2022.917172
31. Fouladseresht H, Bolandparvaz S, Abbasi HR et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at the Time of Admission: A New Prognostic Indicator for Hospital Mortality of Trauma Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2021;20(1):33-45. DOI: 10.18502/ijaai.v20i1.5411
32. Qiu Y, Fitzgerald M, Mitra B. Longitudinal analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio over time after major trauma. *Trauma* 2024;26(1):73-79. DOI: 10.1177/14604086221131106
33. Hosseini M, Fazeli P, Hajivalili M, Paydar S. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio in traumatically injured patients upon admission: A mini-Review. *Eur J Inflamm.* 2023;21. DOI:10.1177/172127X231197494
34. Forget P, Khalifa C, Defour J-P et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10(1):12.
35. Kusuma GFP, Maliawan S, Mahadewa TGB et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio Correlations with C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Traumatic Brain Injury. *Open Access Maced J Med Sci* 2020;8(B):1185-92. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5544>. Accessed on 24 June 2024.
36. Ilyas MF, Lado A, Budiono EA et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictive marker on adults with traumatic brain injury: Systematic review. *Surg Neurol Int* 2024;15:205. DOI: 10.25259/SNI_878_2023
37. Chen L, Xia S, Zuo Y et al. Systemic immune inflammation index and peripheral blood carbon dioxide concentration at admission predict poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury. *Front Immunol* 2023;13:1034916. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1034916
38. Kim JK, Sun KH. Role of platelet-to-lymphocyte ratio at the time of arrival to the emergency room as a predictor of short-term mortality in trauma patients with severe trauma team activation. *Acute Crit Care* 2024;39(1):146-154. DOI: 10.4266/acc.2023.01319
39. Jo S, Jeong T, Lee JB et al. The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio on in-hospital mortality in admitted adult traffic accident patients. *PLoS One* 2020;15(6):e0233838. DOI: 10.1371/journal.pone.0233838
40. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Ansari A et al. Platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio for prediction of hospital outcomes in patients with abdominal trauma. *Biomed Res Int* 2022;2022:5374419.
41. Ho Lee J, Hun Lee D, Kook Lee B. Association Between Platelet-to-Lymphocyte Ratio and In-hospital Mortality in Elderly Patients with Severe Trauma. *West J Emerg Med* 2024;25(1):129-135. DOI: 10.5811/westjem.61343
42. Ke RT, Rau CS, Hsieh TM et al. Association of Platelets and White Blood Cells Subtypes with Trauma Patients' Mortality Outcome in the Intensive Care Unit. *Healthcare (Basel)* 2021;9(8):942. DOI: 10.3390/healthcare9080942
43. Zhang B, Han Y, Chen X et al. Association of Monocyte-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios With Persistent Critical Illness in Patients With Severe Trauma. *J Trauma Nurs* 2022;29(5):240-251. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000672
44. Zhang D, Zhuang D, Li T et al. An analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratios and monocyte-to-lymphocyte ratios with six-month prognosis after cerebral contusions. *Front Immunol* 2024;15:1336862. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1336862
45. Fouladseresht H, Ghamar Talepoor A, Eskandari N et al. Potential Immune Indicators for Predicting the Prognosis of COVID-19 and Trauma: Similarities and Disparities. *Front Immunol* 2022;12:785946. doi: 10.3389/fimmu.2021.785946
46. Rusu D, Blaj M, Ristescu I et al. Outcome Predictive Value of Serum Ferritin in ICU Patients with Long ICU Stay. *Medicina (Kaunas)* 2020;57(1):1. DOI: 10.3390/medicina57010001
47. Ji YS, Kim NH, Jung HG et al. Significance of Serum Ferritin in Multiple Trauma Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Trauma Inj* 2007;20(2):57-64.
48. Lu X, Liu Wc, Qin Y et al. C-reactive Protein/Albumin Ratio as a Prognostic Indicator in Posttraumatic Shock and Outcome of Multiple Trauma Patients. *Curr Med Sci* 2023;43:360-366. DOI: 10.1007/s11596-023-2714-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-терапевт, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: sshekhshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Бубман Леонид Игоревич – врач-хирург, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: bubmanli@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4195-3188

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Leonid I. Bubman – Surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: bubmanli@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Куржос Мария Николаевна – врач-терапевт, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: kurzhosmn@zdrav.mos.ru

Васильева Юлия Юрьевна – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: vasilievajj@zdrav.mos.ru

Молочников Александр Юрьевич – зав. хирургическим отделением №21, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: molochnikovayu@zdrav.mos.ru

Хан Станислав Олегович – врач-хирург, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: khanso@zdrav.mos.ru

Карпов Виктор Викторович – врач-хирург, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: karpovvv@zdrav.mos.ru

Нечаев Алексей Игоревич – врач-хирург Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: nechaevai@zdrav.mos.ru

Эмомадов Алишер Мухаматджонович – врач-хирург, Госпиталь для ветеранов войн №3; E-mail: emomadovam@zdrav.mos.ru

Марченко Игорь Петрович – зам. глав. врача по хирургии, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: marchenkoip@zdrav.mos.ru

Лыткина Каринэ Арнольдовна – зам. глав. врача по терапии, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: lytkinaka@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Буриев Илья Михайлович – советник глав. врача по хирургии, Госпиталь для ветеранов войн №3. E-mail: burievim@zdrav.mos.ru

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

Поступила в редакцию: 06.07.2024

Поступила после рецензирования: 25.07.2024

Принята к публикации: 15.08.2024

Maria N. Kurzhos – General Practitioner, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: kurzhosmn@zdrav.mos.ru

Yulia Yu. Vasilyeva – Laboratory assistant, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: vasilievajj@zdrav.mos.ru

Alexander Yu. Molochnikov – Head of the Department, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: molochnikovayu@zdrav.mos.ru

Stanislav O. Khan – Surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: khanso@zdrav.mos.ru

Viktor V. Karpov – Surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: karpovvv@zdrav.mos.ru

Alexey I. Nechaev – Surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: nechaevai@zdrav.mos.ru

Alisher M. Emomadov – Surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: emomadovam@zdrav.mos.ru

Igor P. Marchenko – Deputy Chief doctor for surgery, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: marchenkoip@zdrav.mos.ru

Karine A. Lytkina – Deputy Chief doctor for therapy, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: lytkinaka@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Ilya M. Buriev – Advisor for surgery, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: burievim@zdrav.mos.ru

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

Received: 06.07.2024

Revised: 25.07.2024

Accepted: 15.08.2024



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр (г. Москва, Площадь Евразии, д.2)

Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в Конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов Премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru



Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

БЕТАЛОК® 30К
β₁ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТ

ПОЧЕМУ, ЕСЛИ β-АБ, ТО БЕТАЛОК® 30К?

ФОРМА 30К:

ЛУЧШАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ¹

В отношении β₁-адренорецепторов
vs обычные таб. формы



КОНТРОЛЬ
АД и ЧСС



>24
ЧАСОВ*



РИСК
ПОБОЧНЫХ
ЯВЛЕНИЙ**

β-АБ В ОСОБОЙ[#] ФОРМЕ ВЫПУСКА, ДЛЯ КОНТРОЛЯ БОЛЕЕ 24 ЧАСОВ* АД И ЧСС С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ¹⁻⁵

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, ОХЛП — Общая характеристика лекарственного препарата, ЧСС — частота сердечных сокращений.

* Под особой формой подразумевается таблетка метопролола сукцината в форме CRXL, которая состоит из спрессованных сферических гранул, содержащих активное ЛС и покрытых этилцеллюлозной полимерной мембраной, контролирующей высвобождение лекарства из гранул (технология CRXL ZOK – Controlled Release/Extended Release – контролируемое высвобождение ЛС/длительное высвобождение ЛС, Zero-Order-Kinetics – кинетика нулевого порядка). * Указание в инструкции по медицинскому применению ЛП на устойчивый клинический эффект более 24 часов. ** Ниже риск межлекарственных взаимодействий.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Беталок® 30К (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытие оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(002842)-(ПФ-РУ) от 24.07.2023 <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01>. 2. Jansson S-O, Malm A.E., Lundstrom T. Drugs RD (2014) 14:325-332. 3. Kendall M.J. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1989). 4. Sandberg A, et al. J Clin Pharmacol. 1990;30:S2-16. 5. Бубнова М.Г. Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CRXL. CardioСоматика. 2022;13(1):51-62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз» Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, Факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-20942, дата одобрения 25.04.2024, дата истечения 24.04.2026

ОХЛП Беталок® 30К
(ЛП-№(002842)-(ПФ-РУ)
от 24.07.2023)



AstraZeneca



CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



CON-MED.RU

С нами уже 202 081 врачей

MED-LIBRARY ВИДЕО ИГРЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПАРТНЕРЫ СПЕЦПРОЕКТЫ MEDICAL VISUAL FERTILITY TODAY



14 января
16:00 (мск)

Академия
неврологии
Сотекс

Итоговая пресс-конфе

Интерактивное
интернет-издание для врачей

DigitalDoctor

Актуально



Med-library:
профессиональные
журналы
и публикации

Спецпроекты
по актуальным
проблемам

Игры для врачей

Коллега,
ищете
хорошую
работу?

Новый раздел
ВАКАНСИИ
для ВАС!

СМОТРЕТЬ
748

Баллы
НМО

**СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ ПРИГЛАШАЕТ**

врачей разных специальностей принять участие в бесплатном образовательном медицинском проекте в ТВ - формате:

ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ

Повысьте ваш профессиональный уровень до экспертного!

ЖДЁМ ВАС У ЭКРАНОВ КАЖДЫЙ ЧЕТВЕРГ В 19:00!

Problems of Endocrinology
**ПРОБЛЕМЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**
Научно-практический рецензируемый журнал

читать онлайн
1054



Анонсы
предстоящих
мероприятий



Дайджесты
по материалам
симпозиумов

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!

