

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



Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

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

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ТЕМА НОМЕРА: ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Острое повреждение почек  
у полиморбидных пациентов

Синдром повышенной  
эпителиальной проницаемости

Пациент с поражением слизистой  
оболочки полости рта

Двухэтапная терапия болевого  
синдрома

Тяжелое течение геморрагического  
васкулита

Побочные эффекты долгосрочной  
терапии ингибиторами протонной помпы

№1

ТОМ 5  
2024



портал  
CON-MED.RU



## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Нейропротекция

Нейрорегенерация

Нейротрофика

На приеме встречаются пациенты с болью в спине или с полинейропатией?  
Как лучше вести таких больных?

В рамках проекта "Нейроформула" вы узнаете:

- 1 о механизмах формирования болевого синдрома
- 2 о возможностях диагностики: когда стоит назначить КТ, а когда — МРТ
- 3 о принципах ЦОГ-зависимой и -независимой анальгезии
- 4 о метаболической роли нейротропных витаминов
- 5 этиологические характеристики и современный взгляд на диагностику и терапию полинейропатии у мультиморбидного пациента

Присоединяйтесь к проекту, скачивайте полезные шпаргалки,  
узнавайте мнение ведущих экспертов!



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: 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 / №1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф.,

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

(Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

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

ТЕМА НОМЕРА: ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Лебедева Марина Валерьевна,

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Marina V. Lebedeva,

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

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

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

Т.А. Романовская

Направления

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

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

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

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

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

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

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 29.03.2024

Возрастное ограничение 16+

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

<b>НЕКРОЛОГ</b> Памяти Леонида Ивановича Дворецкого	6	<b>NECROLOGUE</b> Memories of Leonid I. Dvoretzkiy	6
<b>КОМОРБИДНОСТЬ</b> <i>Клинический случай</i> Острое повреждение почек у полиморбидных пациентов М.В. Лебедева, Е.С. Камышова, М.В. Таранова, В.Д. Бекетов, Е.Ю. Андреева	7	<b>COMORBIDITY</b> <i>Clinical Case</i> Acute kidney injury in polymorbid patients M.V. Lebedeva, E.S. Kamyshova, M.V. Taranova, V.D. Beketov, E.Yu. Andreeva	7
<i>Клинический случай</i> Терапевтическая коморбидность – сочетание дерматополимиозита и панникулита Вебера–Крисчена: трудный путь к диагнозу Е.В. Усачева, О.Н. Гизатулина, И.И. Дубровская, Е.В. Надей, Н.А. Усачев	13	<i>Clinical Case</i> Therapeutic comorbidity – combination of dermatopolymyositis and Weber-Christian panniculitis: a difficult path to diagnosis E.V. Usacheva, O.N. Gizatulina, I.I. Dubrovskaya, E.V. Nadey, N.A. Usachev	13
<b>Интервью</b> Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы Д.И. Трухан	20	<b>Interview</b> Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions D.I. Trukhan	20
<b>Обзор</b> Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан	23	<b>Review</b> Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan	23
<b>КАРДИОЛОГИЯ</b> <i>Оригинальная статья</i> Клиническое значение определения sST2 в крови больных кардиосаркоидозом М.В. Лебедева, Л.А. Стрижаков, В.Д. Бекетов, М.В. Таранова	31	<b>CARDIOLOGY</b> <i>Original article</i> Clinical significance of determining sST2 in the blood of patients with cardiac sarcoidosis M.V. Lebedeva, L.A. Strizhakov, V.D. Beketov, M.V. Taranova	31
<b>Обзор</b> Вопросы безопасности антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий И.И. Резник, Я.Г. Божко	38	<b>Review</b> Safety issues of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation I.I. Reznik, Ya.G. Bozhko	38
<b>ПУЛЬМОНОЛОГИЯ</b> <i>Оригинальная статья</i> Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме в Республике Саха (Якутия) А.В. Данилов, А.Н. Аргунова, Ю.А. Соловьева	44	<b>PULMONOLOGY</b> <i>Original article</i> Experience in the use of genetically engineered biological drugs for severe bronchial asthma in the Republic of Sakha (Yakutia) A.V. Danilov, A.N. Argunova, Yu.A. Solovyeva	44
<b>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ</b> <b>Обзор</b> Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты Д.И. Трухан	48	<b>GASTROENTEROLOGY</b> <b>Review</b> Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects D.I. Trukhan	48
<b>НЕВРОЛОГИЯ</b> <b>Лекция</b> Комбинированные витаминные препараты: двухэтапная терапия болевого синдрома О.А. Шавловская	57	<b>NEUROLOGY</b> <b>Lecture</b> Fixed-dose combination drugs containing vitamins: two-step therapy of pain syndrome O.A. Shavlovskaya	57
<i>Клинический случай</i> Клинический случай врожденной патологии центральной нервной системы: мультикистозная трансформация полушарий головного мозга (энцефаломалиция), внутренняя гидроцефалия А.В. Серезкина, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, И.И. Жинзевская, А.А. Безыкина, М.С. Зубцова, Р.Е. Громов	63	<i>Clinical Case</i> Clinical case of congenital pathology of the central nervous system: multicystic transformation of the cerebral hemispheres (encephalomalacia), internal hydrocephalus A.V. Serezhkina, I.G. Khmelevskaya, N.S. Razinkova, T.A. Minenkova, I.I. Zhiznevskaya, A.A. Bezykina, M.S. Zubtsova, R.E. Gromov	63
<b>РЕВМАТОЛОГИЯ</b> <i>Клинический случай</i> Клинический случай тяжелого течения геморрагического васкулита Л.А. Филимонова, Ю.А. Згура, Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов, М.Л. Россовская, Е.А. Дельвер, Е.В. Капустина	67	<b>RHEUMATOLOGY</b> <i>Clinical Case</i> A clinical case of severe hemorrhagic vasculitis L.A. Filimonova, Ju.A. Zgura, R.A. Yaskevich, E.L. Davydov, M.L. Rossovskaya, E.A. Delver, E.V. Kapustina	67
<b>ДЕРМАТОЛОГИЯ</b> <i>Клинический случай</i> Клиническая картина вторичного периода сифилиса у ВИЧ-инфицированных больных Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко, А.В. Шалагинова	72	<b>DERMATOLOGY</b> <i>Clinical Case</i> Clinical presentation of secondary syphilis in HIV-infected patients L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko, A.V. Shalaginova	72
<b>СТОМАТОЛОГИЯ</b> <i>Клинический случай</i> Консультация терапевтом стоматологического пациента с поражением слизистой оболочки полости рта. Когда, зачем, о чем? Е.А. Темникова, А.В. Чекина, К.В. Веткова	78	<b>STOMATOLOGY</b> <i>Clinical Case</i> Therapeutic consultation a patient with damage to the oral mucosa from the dentist. When, why, about what? E.A. Temnikova, A.V. Chekina, K.V. Vetkova	78
<b>ПЕДИАТРИЯ</b> <i>Клинический случай</i> Клинический случай синдрома Прадера–Вилли А.В. Серезкина, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, Д.Р. Яковлева, Р.Е. Громов	83	<b>PEDIATRICS</b> <i>Clinical Case</i> A clinical case of Prader–Willi syndrome A.V. Serezhkina, I.G. Khmelevskaya, N.S. Razinkova, T.A. Minenkova, D.R. Yakovleva, R.E. Gromov	83

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Дворецкий Леонид Иванович**

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

**Сивокозов 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 Кенсаринвич,**

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

### НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

**Акарачкова Елена Сергеевна,**

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

**Замерград Максим Валерьевич,**

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

**Камчатнов Павел Рудольфович,**

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

**Лихтерман Леонид Болеславович,**

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

**Путилина Марина Викторовна,**

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

**Федорова 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)

**Свиштушкин Валерий Михайлович,**

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

### ПЕДИАТРИЯ

**Бакрадзе Майя Джемаловна,**

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

**Зайцева Ольга Витальевна,**

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

**Захарова Ирина Николаевна,**

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

**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

**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)

**Синопальников Александр Игоревич,**

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

### УРОЛОГИЯ

**Аль-Шукри Адел Сальманович,**

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

**Белый Лев Евгеньевич,**

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

**Борисов Владимир Викторович,**

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

**Раснер Павел Ильич,**

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

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Батрак Галина Алексеевна,**

д-р мед. наук, доц., проф., 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

**Leonid I. Dvoretzky,**

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

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Bayan A. Ainabekova,**

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

**Dmitry I. Trukhan,**

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

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Dmitry S. Bordin,**

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

**Natalia B. Gubergits,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

**Sergei I. Pimanov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

**Ekaterina Yu. Plotnikova,**

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

**Venera S. Rakhmetova,**

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

**Aleksei A. Samsonov,**

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

### HEMOSTASIOLOGY

**Evgenii V. Roitman,**

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

### GYNECOLOGY

**Rushanya I. Gabidullina,**

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

**Svetlana O. Dubrovina,**

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

**Mekan R. Orazov,**

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

**Tatyana Yu. Pestrikova,**

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

**Tatiana P. Zefirova,**

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

### DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

**Evgeniya V. Dvoryankova,**

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

**Irina M. Korsunskaya,**

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

**Olga B. Tamrazova,**

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

### CLINICAL INVESTIGATIONS

**Kanat U. Batyrbekov,**

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

**Ilya V. Sivokozov,**

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

### CARDIOLOGY

**Marat V. Ezhov,**

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

**Yurii A. Karpov,**

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

**Olga D. Ostroumova,**

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

**Igor V. Sergienko,**

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

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhanin,**

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)

**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

**Elena N. Popova,**

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

**Aleksandr I. Sinopal'nikov,**

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

**Andrei A. Zaycev,**

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

### UROLOGY

**Adel S. Al-Shukri,**

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

**Lev E. Belyi,**

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

**Vladimir V. Borisov,**

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

**Pavel I. Rasner,**

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

### ENDOCRINOLOGY

**Galina A. Batrak,**

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

**Elena V. Biryukova,**

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

**Gagik R. Galstyan,**

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

**Nina A. Petunina,**

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

# Памяти Леонида Ивановича Дворецкого

## Memories of Leonid I. Dvoretzkiy



*7 февраля 2024 не стало профессора Леонида Ивановича Дворецкого*

Леонид Иванович родился 19 июня 1940 г. в Москве. По окончании школы решил посвятить свою жизнь медицине, он всегда хотел помогать людям. В 1964 г. окончил Первый Московский ордена Ленина медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем аспирантуру. С этого времени жизнь Леонида Ивановича была неразрывно связана с Первым медицинским. Он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой госпитальной терапии №2.

Леонид Иванович был Врачом с большой буквы. Можно уверенно говорить, что не было ни одной области медицины, которая бы его не интересовала. Это гематология, кардиология, пульмонология, фтизиатрия, клиническая фармакология, нефрология, гериатрия, проблемы орфанных заболеваний. Для коллег было необыкновенным удовольствием обсуждать с ним пациентов, аспекты дифференциальной диагностики и тактики ведения больных.

Леонид Иванович был прекрасным учителем. Он помог найти свой путь в жизни очень большому числу студентов и врачей. Смыслообразующим делом его профессиональной карьеры стало обучение молодых специалистов искусству врачевания. Он вкладывал в это свою душу, хотел передать ученикам весь свой опыт и знания. За большой вклад в развитие медицинского образования в 2008 г. Леониду Ивановичу было присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

За время работы Леонид Иванович достиг многих профессиональных высот и стал автором большого количества научных работ – монографий, клинических рекомендаций и руководств, более 200 статей. Под его руководством защищены несколько докторских и около 20 кандидатских диссертаций. Под руководством и при участии профессора Л.И. Дворецкого разработаны алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей; выполнен цикл работ, посвященных диагностике и лечению внутренних болезней у лиц пожилого и старческого возраста. Леонид Иванович – соавтор учебника по внутренним болезням, методических пособий, пособий для студентов, руководств и справочных изданий.

Профессор Л.И. Дворецкий был главным редактором журнала «Клинический разбор в общей медицине», членом редколлегии «Русского медицинского журнала», журналов «Туберкулез и болезни органов дыхания», «Пульмонология», «Архивъ внутренней медицины», «Антибиотики и химиотерапия».

Неутомимый рассказчик и внимательный слушатель, истинный любитель музыки и искусства, Леонид Иванович опубликован цикл работ по вопросам культурологии, в частности уникальные книги «Музыка и медицина», «Живопись и медицина», «Судьбы и недуги великих», которые приковывают внимание читателей с первых строк и не отпускают до последних страниц.

Уход из жизни Леонида Ивановича – невосполнимая утрата. Светлая память о Леониде Ивановиче Дворецком навсегда сохранится в наших сердцах.



Клинический случай

# Острое повреждение почек у полиморбидных пациентов

М.В. Лебедева✉, Е.С. Камышова, М.В. Таранова, В.Д. Бекетов, Е.Ю. Андреева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉marinaamica@mail.ru

## Аннотация

В представленном клиническом наблюдении показана роль мультидисциплинарной команды врачей в терапии острого повреждения почек (ОПП) у пациентки, страдающей бронхиальной астмой и метаболическим синдромом (морбидное ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа). Продемонстрировано значение коррекции метаболических нарушений (диета, самоконтроль гликемии, урат- и сахароснижающая терапия) как в рамках комплексной терапии ОПП, так и для профилактики/замедления дальнейшего повреждения почек.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, морбидное ожирение, гиперурикемия, полиморбидный пациент, контроль гликемии.  
**Для цитирования:** Лебедева М.В., Камышова Е.С., Таранова М.В., Бекетов В.Д., Андреева Е.Ю. Острое повреждение почек у полиморбидных пациентов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 7–12. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00352

Clinical Case

## Acute kidney injury in polymorbid patients

Marina V. Lebedeva✉, Elena S. Kamyshova, Marina V. Taranova, Vladimir D. Beketov, Elena Yu. Andreeva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
✉marinaamica@mail.ru

## Abstract

The presented clinical observation shows the role of a multidisciplinary team of doctors in the treatment of acute kidney injury (AKI) in a patient suffering from bronchial asthma and metabolic syndrome (morbid obesity, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus). The importance of correcting metabolic disorders (diet, self-monitoring of glycemia, urate- and glucose-lowering therapy) has been demonstrated both as part of the complex therapy of AKI and for the prevention/slowing of further kidney damage.

**Keywords:** acute kidney injury, morbid obesity, hyperuricemia, multimorbid patient, glycemic control.

**For citation:** Lebedeva M.V., Kamyshova E.S., Taranova M.V., Beketov V.D., Andreeva E.Y. Acute kidney injury in polymorbid patients. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 7–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00352

Острое повреждение почек (ОПП) – это часто встречающееся полиэтиологическое состояние, с которым в повседневной клинической практике может встретиться врач любой специальности. Современные клинические рекомендации определяют ОПП как «патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности» [1]. Если ОПП не разрешилось в течение 7 дней, наступает стадия острой болезни почек, которая продолжается до 90 суток и в дальнейшем может трансформироваться в хроническую болезнь почек (ХБП), т.е. ОПП может являться частью своеобразного патологического континуума повреждения почек [1].

В клинической практике ОПП диагностируют при наличии хотя бы одного из трех следующих критериев: 1) нарастание уровня креатинина в сыворотке крови

(сКр)  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч, или 2) нарастание сКр  $\geq 1,5$  раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток, или 3) темп диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч [1, 2]. Степень тяжести ОПП определяют согласно критериям KDIGO 2012 г. (табл. 1).

Причины ОПП разнообразны, в зависимости от патогенеза их подразделяют на связанные с 1) гипоперфузией почек (преренальные), 2) прямым повреждением основных компартментов органа – внутривисцеральных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция (ренальные), 3) постренальной обструкцией тока мочи (постренальные) [1, 2]. В ряде случаев механизмы развития ОПП при повреждении разных структур почки могут пересекаться, в связи с чем не всегда возможно четко дифференцировать патогенетические варианты ОПП.

Этиология ОПП определяет ее эпидемиологию. Так, распространенность ОПП зависит от того, на каком этапе оно развивается: догоспитальном или в стационаре («внебольничное» или «внутрибольничное» ОПП

Таблица 1. Критерии тяжести ОПП (KDIGO, 2012) [1]  
Table 1. Criteria for AKI severity (KDIGO, 2012) [1]

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Темп диуреза
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч – 7 суток	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение $> 6$ –12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за $\geq 12$ –24 ч
3	В 3 раза выше исходного, или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 354$ мкмоль/л), или начало ЗПТ, или у лиц $< 18$ лет, снижение рСКФ до $< 35$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	$< 0,3$ мл/кг/ч за $\geq 24$ ч или анурия в течение $\geq 12$ ч

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

соответственно). По данным когортного исследования, включавшего 50 835 взрослых жителей Великобритании, частота выявления ОПП составила 9%, при этом на долю внебольничного и внутрибольничного ОПП пришлось 38,9% и 61,1% случаев соответственно [3]. Госпитализация потребовалась 22,9% амбулаторных пациентов. Тридцатидневная смертность была максимальной у пациентов с внутрибольничным ОПП и у пациентов с внебольничным ОПП, которым потребовалась госпитализация (24,2% и 20,2% соответственно по сравнению с 2,6% у амбулаторно наблюдаемых пациентов с внебольничным ОПП) [3]. В этиологической структуре наиболее распространенными причинами внутрибольничного ОПП являются сепсис, пневмония, сердечно-сосудистые заболевания [4]. Пандемия COVID-19 также показала высокую частоту диагностики ОПП у госпитализированных пациентов с преобладанием поражения почек у коморбидных и полиморбидных пациентов: в крупных отечественных и зарубежных когортных исследованиях этот показатель составил 38–46% [5, 6]. В последние годы растет частота ятрогенных ОПП, в связи с чем большое значение приобретает оценка факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний. В качестве факторов риска рассматривают возраст  $\geq 65$  лет и мужской пол, наличие гиповолемии, артериальной гипотензии, прием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нестероидных противовоспалительных средств, мочегонных, а под ассоциированными состояниями понимают наличие предрасполагающих заболеваний, таких как ХБП, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), двусторонний стеноз почечных артерий [1]. Наличие ожирения высоких степеней, хронической анемии, неконтролируемой гипергликемии, фактически не выявленного своевременно СД, возраст старше 50 лет также определяют высокий риск развития ОПП [1, 2, 7]. Кроме того, ОПП нередко осложняет течение ХБП (регистрируется у 45–55% пациентов с ХБП), что может способствовать прогрессированию почечной недостаточности [4].

Таким образом, пациенты с ОПП или высоким риском его развития могут встретиться в повседневной практике врача любой специальности, а значит, важна настроенность в плане своевременной диагностики

этого состояния, а также представление о его профилактике и лечении [1, 3, 8, 9].

### Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 52 лет, менеджер, поступила в общетерапевтическую клинику в связи с выраженной одышкой при минимальной физической нагрузке, усилением непродуктивного кашля, повторными приступами удушья в течение дня, снижением количества выделяемой мочи до менее 1 л в сутки в течение последней недели, отеками лица, стоп, голеней, увеличением объема живота, выраженной слабостью.

В анамнезе многолетняя бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента с базовым лечением коротко действующими бронходилататорами до 14 доз в сутки, морбидное ожирение (индекс массы тела – ИМТ 50,7 кг/м<sup>2</sup>), пиквикский синдром с выраженной дневной сонливостью, эпизодами непреднамеренного засыпания в период работы с документами, артериальная гипертензия, по поводу которой проводилась терапия блокатором рецепторов ангиотензина II, недигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов, агонистом I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов и петлевым диуретиком. В течение месяца до госпитализации пациентка отметила наличие никтурии на фоне постепенного общего уменьшения количества выделяемой за сутки мочи, в связи с чем самостоятельно увеличила дозу петлевого диуретика (суточная доза превышала терапевтическую), однако явный мочегонный эффект отсутствовал. Обращала на себя внимание крайне высокая потребность пациентки в применении короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов для уменьшения одышки и кашля, за последние 2 года ежедневное количество ингаляций достигало 9–14 в сутки, что приносило лишь кратковременное облегчение симптомов. Согласно тесту контроля астмы (ACT – Asthma Control Test) сохранялась высокая активность заболевания [10]. Пациентке требовалось не менее 20 мин для преодоления расстояния в 400 м с остановками. В анализах, сданных за 3 дня до госпитализации, отмечалось повышение уровней в крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты (табл. 2). В день госпитализации пациентка выделила около 300 мл мочи к 17.00.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, стабильное. Тяжесть состояния обусловлена нали-

Таблица 2. Динамика основных показателей крови и мочи  
Table 2. Dynamic changes in the main blood and urine parameters

Показатель	- 3 дня	День 1	День 4	День 7	День 12	День 19	День 30	Референсные значения
Креатинин, мкмоль/л	263	281	172	149	128	121	145	44–97
Мочевина, ммоль/л	–	32,99		11,72	9,07	10,26	11,87	2,8–7,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	950	998,5	669,2	456,5	370,6	388,2	226,2	154–357
Калий, ммоль/л	5,0	4,7	5,1	4,4	4,4	4,5	4,4	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	141	133,1	140,1	138,3	139,1	135,6	136	136–145
Общий кальций, ммоль/л	–	2,45	–	–	–	–	2,79	2,2–2,65
Фосфор, ммоль/л	–	1,98	–	–	1,64	1,58	1,55	0,81–1,45
Паратиреоидный гормон, пмоль/л	16,1	–	–	–	–	–	–	1,6–6,0
Протеинурия, г/л	–	0,15	–		1,5	–	–	0–0,094
Эритроцитурия, в поле зрения	–	2–4	–		10–12	–	–	0–3
Глюкоза, ммоль/л	8,0	6,51	–	5,87	6,0	5,63	7,4	4,1–5,9
Hb <sub>A1c</sub> , %	–	7,8	–	–	7,6	–	–	4,8–6,0
N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	1591	–	–	–	1104	756	–	0–249

чием дыхательной недостаточности, астенического синдрома. Пациентка могла находиться только в положении ортопноэ. Сознание ясное, ориентирована правильно. Частота дыхания 20 в минуту, сатурация кислорода, определенная методом пульсоксиметрии, – 90%, при минимальной физической нагрузке – 87–88%, температура тела нормальная, значительное абдоминальное ожирение. Кожные покровы обычной окраски, суховаты, теплые. Отеки лица, стоп, голеней неплотные. Над легкими дыхание везикулярное, выдох удлиннен, значительно ослаблено в базальных отделах, масса сухих рассеянных свистящих хрипов с обеих сторон. Артериальное давление (АД) 160/100 мм рт. ст., тахикардия до 98 в минуту. Сердечные тоны незначительно приглушены, ритмичные. Акцент второго тона над клапаном легочной артерии. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Во время сбора анамнеза была инициирована кислородная поддержка через назальные канюли – 75% со скоростью потока 3–5 л/мин. Через час пациентка без мочегонных выделила 600 мл мочи, объем выпитой жидкости к этому времени составил 550 мл.

В анализах при поступлении: повышение уровней креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора, глюкозы, гликированного гемоглобина, N-терминального мозгового натрийуретического пептида в крови, нормохромная, нормоцитарная анемия (см. табл. 2).

Диагностировано ОПП сложного генеза (сочетание преренального и ренального), в качестве причин которого обсуждались нарушение перфузии почек с развитием ишемии в результате декомпенсации ХСН, АГ и хронической гипоксии, обусловленной обострением бронхиальной астмы и морбидным ожирением, а также влияние вторичной гиперурикемии и, возможно, лекарственного поражения почек (прием высоких доз петлевого диуретика). С учетом полученных результатов была начата терапия ингибитором ксантинокси-

дазы в малых терапевтических дозах, продолжена кислородотерапия в прежнем режиме, инициирована тройная ингаляционная терапия бронхиальной астмы (ингаляционный глюкокортикостероид в высокой дозе,  $\beta_2$ -агонист и м-холиноблокатор суточного действия). Принимая во внимание положительный спонтанный диурез (+0,8–1,2 л), низконормальные уровни АД, от назначения мочегонных было решено воздержаться, с целью коррекции АГ назначен кардиоселективный  $\beta$ -блокатор в сочетании с минимальной дозой агониста I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов.

Пациентке рекомендовали ограничить количество жидкости до 1,5 л жидкости в сутки, из которых половину должна оставлять простая вода, соблюдать диету с ограничением поваренной соли, простых углеводов, белка до 0,8 г/кг массы тела в сутки, продуктов, богатых пуриновыми основаниями, фосфатами.

Через 4 дня отмечена положительная динамика показателей функции почек (см. табл. 2), пациентка полностью отказалась от применения коротко действующих бронходилататоров.

Выявление выраженной легочной гипертензии 2–3-й степени (систолическое давление в легочной артерии 62 мм рт. ст.), дилатации полостей обоих предсердий и правого желудочка требовало исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), в связи с чем выполнена перфузионная сцинтиграфия легких, не выявившая очаговых перфузионных изменений легких, характерных для ТЭЛА, и шунта справа-налево, однако наличие при компьютерной томографии двух субсегментарных фиброателектазов, единичных рассеянных мелких кальцинатов в легких позволило обсуждать хроническую ТЭЛА, генез которой в настоящее время не ясен и требует уточнения (данных, подтверждающих антифосфолипидный синдром, заподозренный с учетом раннего начала АГ и осложненного акушерского анамнеза, не получено).

На основании повышенных значений гликированного гемоглобина до 7,8% и гликемии натощак 8,0 ммоль/л диагностирован СД 2-го типа, впервые выявленный. Принимая во внимание нормализацию уровней глюкозы в крови на фоне коррекции питания, от назначения инсулинотерапии воздержались, назначен ингибитор дипептидилпептидазы-4.

В течение госпитализации пациентке была подобрана диета, она была обучена самоконтролю гликемии. В настоящее время для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для персонального использования, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также передающие данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть использованы для удаленного мониторинга. Это особенно важно в начале терапии СД, когда пациент фактически адаптируется к новым условиям жизни. Будучи активным пользователем различных электронных устройств, пациентка выбрала глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с целью иметь возможность дистанционного общения с лечащим эндокринологом. Пациентку также привлекли наличие технологии «Второй шанс», позволяющей повторно измерить уровень глюкозы при помощи той же полоски (если первого образца крови недостаточно, вторую следует нанести в течение одной минуты), и легко читаемый дисплей с ночной подсветкой, надежность работы прибора в широких климатических условиях (жара, повышенная влажность ему не страшны). Лечащие врачи поддержали выбор пациентки, так как данная модель глюкометра выполняет коррекцию результата с учетом уровня гематокрита, обладает мультимпульсной технологией, которая сканирует каплю крови несколько раз и выдает более точный результат, что было принципиально важно в данной клинической ситуации. Более того, больной было предложено пользоваться мобильным Приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes) для составления отчета динамики показателей [11].

Через неделю терапии пациентка отметила существенное уменьшение одышки, улучшение переносимости физической нагрузки, масса тела уменьшилась на 5,5 кг, нормализовались гемодинамические показатели. Через 12 дней суммарное снижение массы тела составило 10 кг, уровень креатинина крови снизился до 128 мкмоль/л, мочевой кислоты – до 370 мкмоль/л. К терапии добавлен блокатор рецепторов ангиотензина II в минимальной терапевтической дозе, антагонист альдостерона и петлевой диуретик в начальной дозе. К 19 суткам стационарного лечения масса тела снизилась на 12 кг, полностью разрешились отеки, гликемия при самоконтроле с помощью глюкометра была в пределах целевых значений, уровень натрийуретического пептида снизился в 2 раза, креатинина крови до 121 мкмоль/л.

После выписки пациентка продолжила прием препаратов, подобранных в клинике. Общее снижение массы тела составило 19 кг. Удалось контролировать гемодинамические показатели, течение бронхиальной

астмы, АСТ – 23 балла из 25 максимальных. Через 30 дней после ОПП достигнут целевой уровень мочевой кислоты (226,2 мкмоль/л), однако функция почек остается сниженной: креатинин 145 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 35,7 мл/мин/м<sup>2</sup>, сохраняются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, вновь выявлена гипергликемия. Пациентка расширила диету, что, по-видимому, способствовало повышению уровня глюкозы крови. Эндокринологом рекомендован совместный с пациенткой контроль гликемии в зависимости от приемов пищи в Приложении Контур Диабитис. Рекомендовано продолжить проводимую терапию, ужесточить гипогликемическую диету. Через 2 недели отмечен стойкий уровень целевой гликемии. Пациентка положительно оценила возможность дистанционного наблюдения эндокринологом с помощью дистанционного Приложения [11]. С учетом персистирующего течения атопической бронхиальной астмы и высокой эозинофилии крови ( $0,93 \times 10^9/\text{л}$ ) планировалось назначение блокатора лейкотриеновых рецепторов.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение отражает развитие ОПП у пациентки с высокой коморбидностью – ситуация, нередко встречающаяся в практике врача любой специальности [1–14]. Генез ОПП у нашей пациентки многофакторный, в качестве ведущего механизма обсуждается нарушение гемодинамики с развитием ишемии почек в рамках декомпенсации ХСН, АГ и хронической дыхательной недостаточности, обусловленной обострением бронхиальной астмы, легочной гипертензией, пиквикским синдромом, впервые выявленным СД, сопровождающимися хронической гипоксией. В пользу этого механизма свидетельствует быстрая положительная динамика показателей функции почек на фоне коррекции АД, отечного синдрома, в том числе нарастание диуреза и нормализация АД практически сразу после начала кислородотерапии без применения мочегонных. Дополнительным усугубляющим фактором, очевидно, послужила гиперурикемия, спровоцированная бесконтрольным приемом мочегонных по поводу тяжелого отечного синдрома. Наиболее частым поражением почек на фоне остро развившейся гиперурикемии является острая уратная нефропатия (острая мочекишечная блокада), как правило, проявляющаяся олиго/анурией, болями в поясничной области с макрогематурией и дизурией, гипертоническим кризом [12]. Кроме того, гиперурикемия способствует активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы и циклооксигеназы 2, что в результате приводит к изменению внутриклубочковой гемодинамики и развитию почечной АГ [13]. Несомненно, важное значение в патогенезе повреждения почек как острого, так и хронического сыграла ранее не выявленная гипергликемия, фактически сформированный СД 2-го типа.

Отсутствие данных об уровнях креатинина в крови, предшествующих острому почечному событию, не позволило констатировать полное разрешение ОПП. Наи-

более вероятно, ОПП в данном случае развилось на фоне уже существующей ХБП. В пользу этого свидетельствует наличие факторов риска ХБП, таких как длительный стаж АГ, морбидное ожирение, СД 2-го типа, а также выявленные при первом обследовании нарушения фосфорно-кальциевого обмена (повышение уровня паратгормона и стойкая гиперфосфатемия, не разрешившаяся после улучшения функции почек), нормохромная, нормоцитарная анемия в сочетании с УЗ-признаками нефропатии (обеднение почечного кровотока, диффузные изменения экоструктуры обеих почек). Для точной диагностики наличия ХБП и ее стадии необходимо дальнейшее динамическое наблюдение. В то же время остается нерешенным вопрос о том, насколько острый эпизод способствовал дальнейшему снижению фильтрационной функции почек. Частично ответ будет получен при оценке результатов 3-месячного мониторинга почечных показателей. Важно учесть тот факт, что давность выявленного СД 2-го типа не известна. Очевидно, что длительно существовавшее морбидное ожирение, приверженность к быстро усвояемым углеводам, гиподинамия, бесконтрольный прием диуретиков уже давно способствовали формированию нарушения углеводного обмена [14].

Назначение адекватной терапии, контролирующей основные патологические процессы, позволило улучшить почечную функцию. Так, снижение массы тела, адекватный контроль астмы и АГ внесли вклад в уменьшение выраженности ишемического компонента хронической нефропатии, а нормализация уровней урикемии, гликемии, в свою очередь, способствовала минимизации метаболического компонента прогрессирования ХБП. Обращает на себя внимание быстрый эффект комбинированной ингаляционной терапии с применением больших доз глюкокортикоида и селективных бронходилататоров, что позволило купировать проявления астмы и уменьшить выраженность гипоксии [10]. Таким образом, задача предотвращения повторных эпизодов ОПП должна решаться контролем всех патологий, имеющихся у пациентки. Сложность настоящего клинического наблюдения заключается в сочетании патологий, каждая из которых представляет угрозу функции почек. Слаженная работа врачей различных специальностей – нефролога, пульмонолога, кардиолога и эндокринолога – помогла справиться с острой ситуацией, продемонстрировав уязвимость функции почек в условиях высокой коморбидности. Необходимо также подчеркнуть целесообразность ежегодного медицинского обследования, которое позволяет выявить в том числе СД и ХБП у пациентов, стра-

дающих ожирением. Своевременная диагностика и лечение СД, АГ могли бы во многом улучшить «почечный» прогноз у нашей пациентки.

## Заключение

Существуют неоспоримые аргументы для настороженности в отношении возможного нарушения почечной функции у пациентов различного профиля. Во-первых, дисфункция почек нередко встречается в популяции и клинической практике врача любой специальности, что определяется высокой частотой АГ, ожирения, ХСН, астмы, ХБП, СД и их сочетания. Во-вторых, почки представляют собой орган-мишень, повреждающийся при развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Среди последних ведущая роль принадлежит СД любого типа. К сожалению, в рутинной практике нередко игнорируется очевидность расчета СКФ у пациентов не нефрологического профиля, несмотря на то, что даже банальное лечение сезонных острых инфекций, бронхита, не говоря уже о пневмониях, синдрома острой боли любого генеза без учета функции почек может привести к развитию ОПП. Принцип отечественной медицинской школы, заключающейся в интегральной оценке пациента, позволяет врачу любой специальности выявить или заподозрить АГ, СД – ведущие популяционные причины ухудшения функции почек. Рост распространенности СД во всем мире определяет настороженность врача в диагностике стойкой гипергликемии с одной стороны, а с другой, определяет необходимость учета влияния СД на течение коморбидной патологии. Учитывая большое количество ко- и полиморбидных пациентов, целесообразно призвать практикующих врачей включить в базовое обследование определение сывороточного креатинина с расчетом СКФ, гликемии, мочевой кислоты (при необходимости) и мониторингирование этих показателей у пациентов при повторных обращениях. Это касается и организации ежегодной диспансеризации лиц, у которых врач общей практики может выявить признаки почечной дисфункции в обычных клинических проявлениях: уменьшение количества выделяемой мочи, наличие отеков лица, стоп, голеней, появление изменений в мочевом осадке, отрицательная динамика СКФ за время наблюдения, что позволит своевременно направить к профильному специалисту или обратиться за помощью к мультидисциплинарной команде врачей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. М., 2020. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf)  
Acute renal damage. Clinical guidelines in Russian. Moscow, 2020. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf) (in Russian).
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-c184. DOI: 10.1159/000339789
3. Sawhney S, Fluck N, Fraser SD et al. KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):922-9. DOI: 10.1093/ndt/gfw052

4. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):12-20. DOI: 10.2215/CJN.02730313
5. Shchepalina A, Chebotareva N, Akulkina L et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19: Risk Factors and Serum Biomarkers. *Biomedicines*. 2023;11(5):1246. DOI: 10.3390/biomedicines11051246
6. Chan L, Chaudhary K, Saha A et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-60. DOI: 10.1681/ASN.2020050615
7. James MT, Levey AS, Tonelli M et al. Incidence and prognosis of acute kidney diseases and disorders using an integrated approach to laboratory measurements in a universal health care system. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e191795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1795
8. Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Dziedzicko V et al. Renal Microcirculation Injury as the Main Cause of Ischemic Acute Kidney Injury Development. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):327. DOI: 10.3390/biology12020327
9. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2029182]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
11. Приложение Контур Диабитис (CONTOUR DIABETES) <https://www.diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes-app/> Application Contour Diabitis in Russian. <https://www.diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes-app/> (in Russian).
12. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю. Нарушения пуринового обмена и подагрическая нефропатия. *Лечащий врач*. 2006;10:54-7
13. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888-97. DOI: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12
15. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (In Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лебедева Марина Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

**Камышова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

**Таранова Марина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mvтаранова@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7363-6195

**Бекетов Владимир Дмитриевич** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID 0000-0002-6377-0630

**Андреева Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-нефролог отделения нефрологии Университетской клинической больницы №3, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alena772004@mail.ru; ORCID: 0009-0003-6188-1075

Поступила в редакцию: 12.02.2024

Поступила после рецензирования: 19.02.2024

Принята к публикации: 22.02.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Marina V. Lebedeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

**Elena S. Kamyshova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

**Marina V. Taranova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mvтаранова@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7363-6195

**Vladimir D. Beketov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID 0000-0002-6377-0630

**Elena Yu. Andreeva** – Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of the Department of Nephrology of the University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alena772004@mail.ru; ORCID: 0009-0003-6188-1075

Received: 12.02.2024

Revised: 19.02.2024

Accepted: 22.02.2024



# Терапевтическая коморбидность – сочетание дерматополимиозита и панникулита Вебера–Крисчена: трудный путь к диагнозу

Е.В. Усачева<sup>1</sup>✉, О.Н. Гизатулина<sup>2</sup>, И.И. Дубровская<sup>3</sup>, Е.В. Надей<sup>1</sup>, Н.А. Усачев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup> БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск, Россия;

<sup>3</sup> БУЗ Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №2», Омск, Россия;

<sup>4</sup> БУЗ Омской области «Городская поликлиника №4», Омск, Россия

✉ [elenav.usacheva@yandex.ru](mailto:elenav.usacheva@yandex.ru)

## Аннотация

Коморбидная патология в терапевтической практике сложна для диагностики, так как нередко имеет сложную клиническую картину, нетипичную динамику течения заболеваний, в том числе меняющуюся под действием проводимой терапии. Полисистемность поражения при неравномерной степени патологического повреждения органов и систем может завуалировать основное заболевание, когда его симптомы принимаются как отдельное заболевание. В то же время недостаточная эффективность проводимой терапии должна заставлять задуматься о иных причинах патологического процесса, заподозрить аутоиммунные, онкологические и редкие врожденные или генетически обусловленные заболевания и синдромы.

**Ключевые слова:** дерматополимиозит, интерстициальные заболевания легких, пневмонит, панникулит, коморбидная патология, полисистемные поражения.

**Для цитирования:** Усачева Е.В., Гизатулина О.Н., Дубровская И.И., Надей Е.В., Усачев Н.А. Терапевтическая коморбидность – сочетание дерматополимиозита и панникулита Вебера–Крисчена: трудный путь к диагнозу. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 13–19. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00353

## Therapeutic comorbidity – combination of dermatopolymyositis and Weber-Christian panniculitis: a difficult path to diagnosis

Elena V. Usacheva<sup>1</sup>✉, Olga N. Gizatulina<sup>2</sup>, Irina I. Dubrovskaya<sup>3</sup>, Elena V. Nadey<sup>1</sup>, Nikita A. Usachev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup> Omsk region "Clinical Diagnostic Center", Omsk, Russia;

<sup>3</sup> Omsk region "City Clinical Emergency Hospital No.2", Omsk, Russia;

<sup>4</sup> Omsk region "City polyclinic No.4", Omsk, Russia

✉ [elenav.usacheva@yandex.ru](mailto:elenav.usacheva@yandex.ru)

## Abstract

Comorbid pathology in therapeutic practice is difficult to diagnose, because it often has a complex clinical picture, atypical dynamics of the course of diseases, including those changing under the influence of ongoing therapy. The polysystemic nature of the lesion with an uneven degree of pathological damage to organs and systems can obscure the underlying disease when its symptoms are accepted as a separate disease. At the same time, the insufficient effectiveness of the therapy should make you think about other causes of the pathological process, suspect autoimmune, oncological and rare congenital or genetically determined diseases and syndromes.

**Keywords:** dermatopolymyositis, interstitial lung diseases, pneumonitis, panniculitis, comorbid pathology, polysystemic lesions.

**For citation:** Usacheva E.V., Gizatulina O.N., Dubrovskaya I.I., Nadey E.V., Usachev N.A. Therapeutic comorbidity – combination of dermatopolymyositis and Weber-Christian panniculitis: a difficult path to diagnosis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 13–19 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00353

## Введение

Несмотря на современные достижения медицины, проблема ранней диагностики ревматических заболеваний в настоящее время стоит достаточно остро. Ревматические болезни характеризуются хроническим прогрессирующим течением и полисистемностью поражения, поэтому эффективность их лечения и прогноз во многом зависят от своевременности постановки диагноза и начала терапии. Путь большинства пациентов начинается с участкового врача-терапевта. От того, как осведомлены врачи первичного звена о симптомах ревматических заболеваний, насколько правильно они мо-

гут провести дифференциальную диагностику, зависит в конечном итоге исход заболевания [1].

Первые публикации о дерматомиозите появились в научной литературе в 1784 г. Так, в публикации W.R. Steiner [2] дерматомиозит определен как острое, подострое или хроническое заболевание неизвестного происхождения, характеризующееся постепенным началом с расплывчатыми и неопределяемыми продромами, за которыми следуют отек, дерматит и множественное воспаление. Данным автором приведено описание 28 клинических случаев, в 14 (50%) из которых были обнаружены признаки поражения бронхолегоч-

ной системы в виде бронхита и/или бронхопневмонии, послужившей в 8 случаях причиной смерти этих пациентов. Со времен первого литературного обзора, посвященного дерматомиозиту, понимание этой болезни практически не изменилось.

Поражение легких у пациентов с дерматомиозитом может проявляться в форме гиповентиляции, аспирационной пневмонии или интерстициального заболевания легких. Аспирационная пневмония у пациентов с миопатиями возникает в силу слабости дыхательных мышц и относится к крайне редким состояниям с высоким уровнем смертности. Интерстициальное поражение легочной ткани имеется у 36,6% пациентов с дерматомиозитом и является одним из наиболее распространенных внемышечных проявлений всех видов идиопатических воспалительных миопатий [3–5]. Интерстициальное поражение легочной ткани может возникать до, во время и после кожных или мышечных проявлений, характеризуется резистентностью к традиционной глюкокортикоидной терапии и неблагоприятным клиническим прогнозом.

При дерматомиозите наблюдается поражение кожи, которое служит патогномичным признаком данного состояния. Одним из редких кожных проявлений при этой патологии является панникулит [6].

Нами представлен клинический случай дерматомиозита, основным проявлением которого было интерстициальное поражение легких в сочетании с панникулитом.

### Клинический случай

Пациентка К., 46 лет, в июле 2020 г. обратилась к врачу-ревматологу с жалобами на рецидивирующий несимметричный отек мягких тканей лица, выраженную постепенно прогрессирующую инспираторную одышку при бытовой физической нагрузке, сухость во рту, общую слабость и быструю утомляемость при минимальных физических нагрузках, постепенное снижение массы тела (на 17 кг за последние 4 года).

**Анамнез заболевания:** считает себя больной с мая 2015 г., когда впервые без каких-либо значимых провоцирующих факторов появились фебрильная температура и инспираторная одышка, что заставило через 4 дня самостоятельного лечения обратиться за медицинской помощью к участковому врачу-терапевту, по направлению которого с диагнозом «пневмония» была направлена в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара, где был установлен диагноз двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная правосторонним экссудативным плевритом. В стационаре проведена плевральная пункция, назначена антибактериальная терапия. По данным лабораторных исследований, наблюдалась лейкопения ( $3 \times 10^9/\text{л}$ ) и цитолиз, превышающий норму в 8 раз. На фоне лечения получена положительная динамика, выписана на амбулаторное долечивание с открытым листком нетрудоспособности с диагнозом: внегоспитальная двусторонняя пневмония, осложнившаяся

правосторонним экссудативным плевритом, постпневмонический двусторонний пневмофиброз, дыхательная недостаточность 1-й степени. Через 3 нед в связи с ухудшением самочувствия возникла необходимость в повторной госпитализации по неотложной помощи с теми же симптомами; в стационаре с учетом рецидивирующего плеврита была проведена торакоскопия с биопсией плевры – данных, подтверждающих онкологический процесс, не выявлено, описание гистологического исследования от 2015 г. не сохранилось. Проведен курс антибактериальной терапии, выписана на амбулаторное лечение с положительным эффектом, однако в связи с выраженной слабостью и одышкой к труду не приступила, с работы уволилась.

В 2016 г. на фоне сохраняющейся инспираторной одышки и общей слабости стала отмечать субфебрилитет, рентгенологически сохранялись выраженные изменения легочной ткани в виде выраженного двустороннего пневмофиброза, в связи с чем пациентка обследовалась у врача-фтизиатра – данных, подтверждающих туберкулез, не получено. Весной 2016 г. впервые появился несимметричный параорбитальный отек мягких тканей лица, терапевтом была направлена к врачу-офтальмологу. При осмотре врачом-офтальмологом был выставлен диагноз «реактивный отек», симптомы которого купировались на фоне дипроспана. Через 2 нед отек рецидивировал, в связи с чем была направлена к врачу-ревматологу, которым был назначен короткий курс метипреда в дозе 8 мг/сут 7 дней с кратковременным эффектом: отек был снова купирован, но через 2–4 нед он появлялся вновь, в связи с чем пациентка самостоятельно короткими курсами с положительным, но нестойким эффектом, принимала метипред или супрастин.

С 2016 г. пациентка стала отмечать постепенное снижение массы тела на фоне сохранного аппетита и привычного объема пищи. За 4 года снижение массы тела составило 17 кг. С учетом сохраняющегося субфебрилитета и спленомегалии (по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости – селезенка 55 см<sup>3</sup>), сохраняющейся лейкопении и цитолиза (трансаминазы в 5 раз выше нормы) была осмотрена врачом-гематологом, проведена пункция костного мозга, но данных, подтверждающих гемобластоз, не получено.

В 2017 г. за медицинской помощью не обращалась, занималась надомным трудом (швея).

В мае 2018 г. по поводу возникновения очага стойкой ограниченной отечности кожи на границе лобной, височной и параорбитальной области слева была госпитализирована в хирургическое отделение, где было проведено малоинвазивное хирургическое лечение, по данным гистологического исследования биопсийного материала был установлен диагноз «эпидермальная киста», которая была удалена, проведен курс антибактериальной терапии. В стационаре в раннем послеоперационном периоде возник параорбитальный отек мягких тканей с обеих сторон, лечащим врачом был выставлен диагноз «отек Квинке», который был купиро-

ван применением дипроспана. После выписки обследовалась у врача-аллерголога-иммунолога, при лабораторном обследовании показатели трансаминаз были в норме, однако было выявлено однократное повышение уровня креатинкиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), анализных бланков не сохранилось.

В январе 2019 г. – ухудшение самочувствия в виде усиления одышки и общей слабости, снижения толерантности к бытовым физическим нагрузкам, появления фебрильной лихорадки, по поводу чего была вновь госпитализирована в пульмонологическое отделение, где проводилось лечение с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония». В крови сохранялась умеренная лейкопения, цитоллиз 1-й степени активности, повышение уровня антистрептолизина-О; по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) – выраженные двусторонние интерстициальные изменения легких, интерпретированные рентгенологом как поствоспалительный пневмофиброз в исходе двусторонней пневмонии, осложненной экссудативным плевритом (2015 г., 2019 г.). Проводилась антибактериальная терапия, выписана с положительной динамикой, рекомендован КТ ОГК-контроль.

Через 10 мес, по данным контрольной КТ ОГК, выявлены признаки поствоспалительных фиброзных изменений в нижней доле правого легкого, небольшого осумкованного правостороннего плеврита, состояние после видеоторакокопии справа, признаки хронического бронхита, легочной гипертензии. Клинически у пациентки сохранялись признаки хронической дыхательной недостаточности 2-й степени.

С учетом визуально выявленной выраженной гипотрофии мышц верхнего плечевого пояса пациентка была направлена на электронейромиографию мышц данной анатомической области, по результатам которой (23 декабря 2019 г.) выявлено первично-мышечное поражение, в связи с чем для установления причины миопатии проведено иммунологическое исследование (23 января 2020 г.): антитела к нуклеосомам – negative, антитела к дс-ДНК (нативная) – negative, антитела к гистонам – negative, антитела к антигену Смит (Sm) – negative, антитела Sm/RNP комплексу – negative, антитела SS-A/Ro 60kD антигену – negative, антитела SS-A/Ro 52 kD антигену – negative, антитела SSB (La) антигену – negative, антитела к ДНК топоизомеразе I (Scl-70) – negative, антитела Jo-1 – negative, антитела к PM-Scl 100 антигену – negative, антитела к Ku антигену – negative, антитела к тРНК-синтезамам PL-7 – negative, антитела к тРНК-синтезамам PL-12 – negative, антитела к компонентам сигнал-распознающей частицы SPR – negative, антитела к Mi-2 антигену – negative, на основании чего врачом-ревматологом системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) было исключено, рекомендовано лечение у врача-пульмонолога.

В феврале 2020 г. осмотрена врачом-гематологом, был выставлен диагноз вторичная лейкопения, генез которой не уточнен.

**Рис. 1.** Внешний вид пациентки: гипотрофия подкожного жирового слоя и мышц лица, складки кожи вокруг рта.

*Fig. 1. Patient's appearance: subcutaneous fat and facial muscle hypotrophy, skin folds around the mouth.*



В марте 2020 г. осмотрена врачом-аллергологом-иммунологом, выставлен диагноз: вторичный иммунодефицит, лейкопения, простой герпес, внезапная экзантема, цитомегаловирусная инфекция, ремиссия, рецидивирующий отек. В этот же период вновь осмотрена врачом-фтизиатром: туберкулез исключен.

В июне 2020 г. осмотрена комиссионно (врач-терапевт, врач-ревматолог, врач-невролог, врач-пульмонолог): с диагнозом «интерстициальная пневмония» рекомендовано диспансерное наблюдение врача-пульмонолога. Поскольку клиническая картина заболевания не укладывалась в рамки идиопатического легочного фиброза, а физикальные данные, выявленные при общем осмотре, отражали признаки наличия миопатии (рис. 1), что подтверждала ранее проведенная электронейромиография, врачом-пульмонологом вновь было начато обследование для исключения СЗСТ.

Сатурация (SpO<sub>2</sub>) – 94%. Исследование газов крови подтвердило наличие гипоксемии, по данным спирометрии выявлен рестриктивный тип вентиляционной недостаточности 2-й степени (анализные бланки не сохранились), рекомендовано оформление пакета документов для проведения медико-социальной экспертизы, вновь осмотр врача-ревматолога.

**Анамнез жизни:** туберкулез, гепатит, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки отсутствуют. В менопаузе с 43 лет. Аллергическая реакция – нет, не переносит преднизолон, что проявляется судорогами. Контакт с домашней

птицей отрицает. В анамнезе хронический гастрит. Наследственность отягощена по заболеваниям суставов.

**Status praesens при совместном осмотре пульмонолога и ревматолога в июле 2020 г.:** общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, телосложение правильное, астеник. Масса тела – 56 кг, рост 170 см, индекс массы тела – 19,38 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледно-розовая, умеренной влажности, тургор сохранен, единичные рубиновые пятна на лице, гипотрофия скуловых мышц, очаг гиперемии и инфильтрации кожи на подбородке размером 1,0×2,5 см. Подкожный жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Периферических отеков нет. Отсутствует полное смыкание век. Пальпируются мелкие подвижные подчелюстные лимфоузлы (по два лимфоузла с каждой стороны) размером 0,5 см. Щитовидная железа не увеличена, мягко эластичная, безболезненная. Молочные железы не изменены. Сколиоз позвоночника до 20 градусов с креном таза влево, выраженная гипотрофия мышц спины больше в грудном отделе. Ограничение ротационных движений в шейном отделе позвоночника. Мышцы верхнего плечевого пояса гипотрофичны, сила мышц сохранена, мышцы нормотоничные, безболезненные. Трапециевидная мышца справа пальпируется в виде болезненного валика. Болезненность при пальпации латеральных надмышцелков плечевых костей с обеих сторон. Распластанность передних отделов стоп, движения в полном объеме. *Hallux valgus*. Положительный тест сжатия стоп. При осмотре грудной клетки отмечается активное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тип дыхания смешанный, дыхание ритмичное, поверхностное, частое. Частота дыхательных движений – 26 в мин. Аускультативно дыхание ослабленное везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный, розовый, обложен рыхлым белым налетом. Живот не увеличен, при поверхностной пальпации передняя брюшная стенка мягкая, безболезненная. При глубокой пальпации патологических изменений со стороны брюшной полости не выявлено. При осмотре нижних конечностей – ретикулярный варикоз, гиперемия кожи подошвенной поверхности обеих стоп. Арахнодактилия, кисти на ощупь холодные, контрактура Дюпюитрена 4-го пальца правой кисти.

По результатам проведенного физикального исследования принято решение о проведении пересмотра гистологического материала, полученного при биопсии легкого (2015 г.), биопсии мягких тканей лица (2018 г.) и заборе для биопсии мягких тканей грудной стенки слева (кожно-мышечный лоскут). В августе 2020 г. была проведена биопсия кожно-мышечного лоскута мягких тканей передней грудной стенки слева.

Заключение по пересмотру биопсийного материала и биопсии мягких тканей лица и грудной стенки было получено 8 сентября 2020 г.: 1) мягкие ткани лобной области: морфологические признаки, характерные для

склеродермии; 2) изменения в респираторном отделе легкого относятся к категории интерстициальных, но-зологической специфичности не имеют; 3) мягкие ткани передней грудной стенки слева: изменения, характерные для склеродермии и дерматомиозита; структурные изменения скелетных мышц отражают воспалительную миопатию как групповое понятие, включающее и полимиозит, и дерматомиозит, и миозит при злокачественных заболеваниях.

Врачом-патологоанатомом было сформулировано общее заключение по совокупности выявленных при микроскопическом исследовании изменений: выявленные признаки, в равной степени характерные для системной склеродермии и полимиозита, могут отражать перекрестный синдром смешанного заболевания соединительной ткани, этому не противоречат интерстициальные изменения в респираторных отделах легкого, обнаруженные в материалах торакоскопической биопсии 2015 г.

30 сентября 2020 г. была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц верхнего плечевого пояса. По результатам проведенного МРТ мягких тканей грудной клетки выявлены МР-признаки атрофических изменений правой трапециевидной мышцы, наиболее выраженные в ее восходящей части, Р-признаки миозита правой трапециевидной мышцы, шейной лимфаденопатии (увеличены шейные и надключичные лимфоузлы до 13 мм).

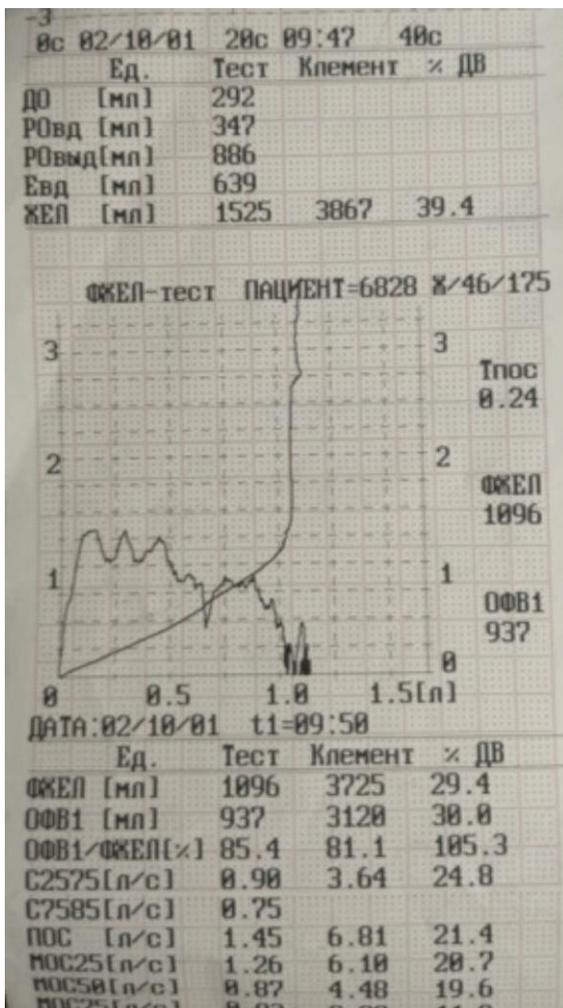
На основании данных морфологического исследования ревматологом 1 октября 2020 г. был выставлен диагноз: М35.9 Системные поражения соединительной ткани неуточненные. М33.9 Дерматополимиозит неуточненный, морфологически подтвержденный, хроническое течение миозита с исходом в фиброз. Перекрестный синдром вероятный. М35.6 Рецидивирующий панникулит Вебера–Крисчена. Лихорадка, снижение массы тела в дебюте. Гелиотропные высыпания на веках и подбородке. Интерстициальное поражение легких. Поражение дыхательных мышц и мышц диафрагмы. Перикардит. Поражение печени. Гепатолитический синдром. Синдром Рейно. Вторичный иммунодефицит. Моноцитоз. **Назначено лечение:** диета, обогащенная моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, витамином D. Метилпреднизолон по 20 мг на прием утром, при хорошей переносимости увеличение дозы до 48 мг в три приема с интервалом 2–4 ч. Метотрексат 5 мг/нед. Колекальциферол по 4 капли (2000 МЕ) в сутки на время приема глюкокортикостероидов. Назначено дообследование: осмотр врача-оториноларинголога для исключения стеноза дыхательных путей и контрольные мероприятия на фоне лечения метилпреднизолоном, общий анализ крови (ОАК), биохимические исследования, исследование функции внешнего дыхания.

При осмотре врачом-оториноларингологом патологии не выявлено.

Спирография (1 октября 2020 г.): несмотря на то что пациентка не смогла выполнить необходимые ма-

Рис. 2. Исследование функции внешнего дыхания у пациентки от 1 октября 2020 г.

Fig. 2. Patient's pulmonary function test, October 01, 2020.

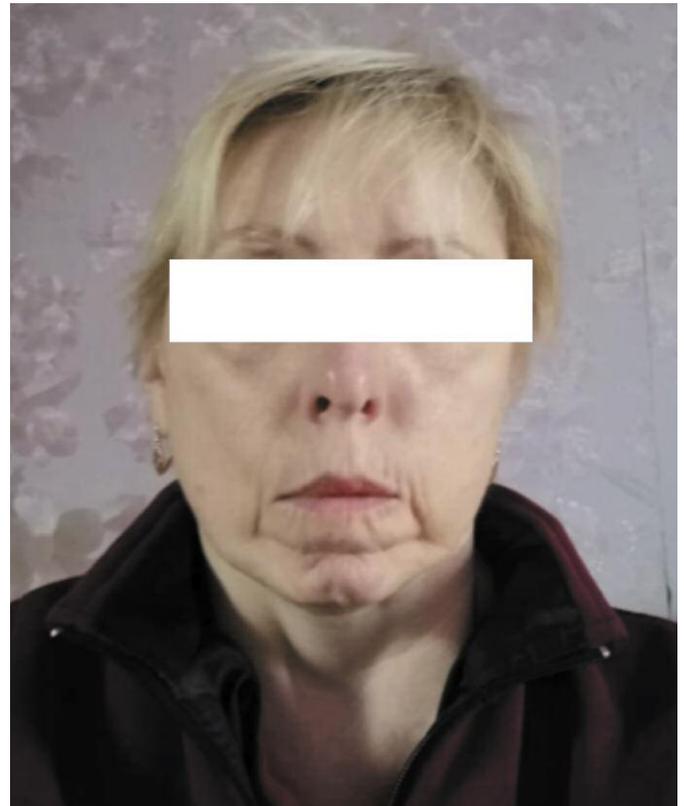


невры, а исследование признано неинформативным, следует отметить, что выявлено снижение показателей, а именно рестриктивный компонент: жизненная емкость легких – 39,4%; обструктивный компонент: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 38,8%; на основании чего установлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу 2-й степени тяжести (рис. 2).

Через 12 мес не фоне лечения достигнута стабилизация состояния, прекратились рецидивирующие отеки лица, нормализовалась температура тела, уменьшилась выраженность слабости и одышки, расширилась двигательная активность пациентки, в ОАК зарегистрирована нормализация уровня лейкоцитов (ОАК 17 ноября 2021 г. – лейкоциты  $9,9 \times 10^9/\text{л}$ , остальные показатели ОАК и показатели биохимического анализа крови в пределах референтных значений). Однако на фоне лечения появились боли в спине, при обследовании выявлен остеопороз и патологический перелом грудного позвонка. К этому времени прием глюкокортикостероидов пациентка самостоятельно прекратила. В связи

Рис. 3. Внешний вид пациентки через 12 мес от начала лечения.

Fig. 3. Patient's appearance 12 months after the beginning of treatment.



с плохой переносимостью метотрексата (выраженная тошнота), назначен азатиоприн 50 мг 2 раза в день длительно и сопутствующая терапия – альфакальцидол и золендроновая кислота. **Диагноз уточнен:** М33.1 Другие дерматомиозиты, морфологически верифицированный, хроническое течение миозита с исходом в фиброз. Перекрестный синдром вероятный. М35.6 Рецидивирующий паникулит Вебера–Крисчена. Лейкопения, лихорадка, снижение массы тела в дебюте. Парорбитальный отек. Интерстициальное поражение легких с исходом в базальный легочный фиброз. Поражение дыхательных мышц и мышц диафрагмы. ДН 3. Поражение сердечно-сосудистой системы (перикардит). Поражение печени. Гепатолиенальный синдром. Синдром Рейно. М80.8 Другой остеопороз с патологическим переломом тел позвонков в грудном отделе на фоне основной патологии и приема глюкокортикостероидов, тяжелая форма.

Пациентка получала лечение у врача-ревматолога в течение двух лет, состояние ее расценивалось как стабильное без прогрессирования. Однако в конце декабря 2022 г. на фоне эпидемиологически неблагоприятной по новой коронавирусной инфекции в регионе ситуации пациентка была госпитализирована по неотложной помощи в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара, где умерла на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности от двусторонней полисегментарной пневмонии через 14 дней от момента поступления.

## Обсуждение

Дерматомиозит как один из вариантов идиопатической воспалительной миопатии имеет характерное клиническое проявление – поражение скелетной мускулатуры проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, мышц шеи, глотки, гортани [6, 7]. Помимо мышечного поражения, типичными для дерматомиозита считаются яркие изменения кожного покрова – эритема на лице, груди, плечах, спине, коже тыльной поверхности пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов, параорбитальный гелиотропный отек, панникулит. При ретроспективном анализе клинической картины патологического процесса у данной пациентки складывается впечатление о типичном течении СЗСТ, однако путь к постановке диагноза занял около 5 лет (2015–2020 гг.).

На момент первого обращения пациентки за медицинской помощью в 2015 г. уже имелись признаки интерстициального поражения легких, интерпретированные как двусторонняя пневмония. Осложненное течение пневмонии в 2015 г. заставило пациентку в последующем обращать внимание на состояние своего здоровья и фиксировать рецидивирующие кожные изменения.

Известно, что частота интерстициальной болезни легких при дерматомиозите может достигать 65%, при этом клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома [8]. Для пациентов с дерматомиозитом одной из причин пневмонита является аспирация, однако у данной пациентки на момент обследования в 2020 г. признаков дисфагии не было, что позволяет нам утверждать об отсутствии аспирационного компонента в повреждении легочной ткани. Для пациентов с дерматомиозитом и интерстициальным поражением легких характерно наличие анти-Jo-1 и анти-MDA-5 антител, повышение СОЭ и С-реактивного белка [9], однако эти лабораторные маркеры СЗСТ в описываемом клиническом случае были в норме. В 50% случаев наблюдается повышение СОЭ, однако оно плохо коррелирует с активностью заболевания и ответом на терапию. Показатель С-реактивного белка не является специфичным, его увеличение может быть признаком сопутствующей инфекции.

Кроме интерстициальных изменений в легких, течение заболевания у пациентки характеризовалось рецидивирующим панникулитом. Появление признаков панникулита сопровождалось температурной реакцией, изменениями в ОАК в виде умеренной лейкопении. Поражение кожи может служить одним из тех симптомов болезни, которые причиняют страдание больному [6]. В данном случае, с учетом того, что признаки панникулита появлялись у пациентки на лице (надбровные области, подбородочная область), несколько деформировали лицо, создавали у молодой женщины эстетический дискомфорт, то именно они и доставляли страдание, заставлявшее обращаться за медицинской помощью. При дерматомиозите поражение

кожи обычно предшествует появлению мышечной слабости или развивается одновременно с ней [8]; в данном случае отсутствуют анамнестические сведения, позволяющие оценить временную связь между этими симптомами, поскольку мышечная слабость нарастала постепенно. Слабость как основной симптом дерматомиозита у пациентки был ярко выражен, однако, с учетом того, что функции дистальных мышц конечностей нарушены не были, должного внимания этот симптом не получил.

Лейкопения регистрировалась у пациентки на протяжении всего периода наблюдения, периодически регистрировался синдром цитопени, однократно – повышение уровня маркеров повреждения мышц – КФК, и однократно – ЛДГ. В 2020 г. на фоне нормального уровня С-реактивного белка был зарегистрирован подъем уровня антистрептолизина-О. Маркеры аутоиммунных заболеваний были отрицательными. Низкая информативность лабораторных маркеров в данном случае может быть обусловлена несвоевременностью забора биологического материала. Возможно, что забор был осуществлен в период нестойкой ремиссии аутоиммунного заболевания.

Особенностями лечения было наличие у пациентки непереносимости преднизолона и появление серьезных побочных эффектов на метилпреднизолон, что стало основанием для применения в данной клинической ситуации цитостатиков.

Анализ развития и течения дерматомиозита у данной пациентки демонстрирует манифестацию заболевания с симптомов поражения бронхолегочной системы, атипичную локализацию панникулита, отсутствие специфических стойких лабораторных маркеров воспалительного процесса и поражения мышечной ткани, отсутствие миозит-специфических аутоантител, необходимость проведения расширенного диагностического поиска в связи с полисиндромностью заболевания.

В помощь практическому врачу созданы диагностические системы – калькуляторы [10, 11], которые позволяют рассчитать вероятность диагноза воспалительной миопатии ([www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim](http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim)) [9]. Ретроспективно мы ввели данные пациентки в онлайн-калькулятор в виде двух клинических ситуаций: 1) до биопсии мы получили результат, указывающий на вероятность заболевания равную 5%; 2) после биопсии – 87%. Второй калькулятор, который мы использовали – RheumaHelper (<https://rheumahelper.com/>): 1) до биопсии мы получили результат, указывающий на вероятность заболевания равную 3%; 2) после биопсии – 87%. С учетом полученной разницы онлайн-калькулятор позволяет установить достоверный диагноз только по результатам биопсии. Следует отметить, что биопсия не является методом диагностики, который назначается всем пациентам с подозрением на СЗСТ. Данный вид инвазивного диагностического вмешательства требует обоснованных показаний. Поэтому, несмотря на наличие калькуляторов, основой диагностики заболевания является клиническая оценка совокупности дан-

ных, которая благодаря клиническому мышлению врача позволяет принять решение о проведении инвазивной диагностики, по результатам которой диагноз «вероятный» становится «достоверным».

Таким образом, данный клинический случай показывает, что дерматомиозит является междисциплинарной проблемой, а повышенная осведомленность врачей смежных с ревматологией специальностей (в данном случае врача-терапевта и врача-пульмонолога) будет способствовать клинической настороженности, а врачам-ревматологам будет давать возможность своевременного выявления, определения успешности лечения,

тем самым улучшая качество жизни данной категории больных.

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

**Благодарность.** Выражаем благодарность зав. отделением лучевой диагностики БУЗОО «ГКБ скорой медицинской помощи №1», врачу высшей квалификационной категории, д-ру мед. наук, заслуженному врачу РФ Галине Николаевне Доровских.

**Acknowledgements.** We express our gratitude to the head of the department of radiation diagnostics of BUZOO "City Clinical Emergency Hospital No.1", doctor of the highest qualification category, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation Galina N. Dorovskikh.

## Литература / References

- Склянова М.В., Калягин А.Н. Сложности ранней диагностики и лечения ревматических заболеваний. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2012;5-2(87):160-5.  
Sklyanova M.V., Kalyagin A.N. The difficulties of early diagnosis and treatment of rheumatic diseases. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;5-2(87):160-5 (in Russian)]
- Steiner WR. Dermatomyositis, with report of a case which presented a rare muscle anomaly but once described in man. *J Exp Med (JEM).* 1905;6(4-6):407-42. DOI: 10.1084/jem.6.4-6.407
- Шабанова Н.Д. Поражение легких при дерматомиозите. *Forcipe.* 2022; 5 (S3): 288-289.  
Shabanova N.D. Lung damage in dermatomyositis. *Forcipe.* 2022; 5 (S3): 288-9 (in Russian).
- Laporte A, Mariampillai K, Allenbach Y et al. Idiopathic inflammatory myopathies: CT characteristics of interstitial lung disease and their association(s) with myositis-specific autoantibodies. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3480-9. DOI: 10.1007/s00330-021-08411-w
- Qudsiya Z, Waseem M. Dermatomyositis. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558917/#article-20389.s3>. PMID: 32644343.
- Антелав О.А., Егорова О.Н., Белов Б.С. и др. Панникулит при дерматомиозите. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2): 227-32. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-227-232.  
Antelava O.A., Egorova O.N., Belov B.S. et al. Panniculitis in dermatomyositis. *Scientific and practical rheumatology.* 2016;54(2):227-32. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-227-232 (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. 2-е издание, дополненное и переработанное. СПб., 2023.  
Truhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Clinic, diagnosis and principles of treatment of major rheumatic diseases. A textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. 2nd ed., expanded and revised. St. Petersburg, 2023 (in Russian).
- Callen J, Wortmann R. Dermatomyositis. *Clinics in dermatology.* 2006;24(5):363-73.
- Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(2):83-92.  
Zykova A.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Adult dermatomyositis: new diagnostic criteria and therapy prospects. *Clinical pharmacology and therapy.* 2017;26(2):83-92 (in Russian).
- Urruticochea-Arana A, León-Vázquez F, Giner-Ruiz V et al. Development of an application for mobile phones (App) based on the collaboration between the Spanish Society of Rheumatology and Spanish Society of Family Medicine for the referral of systemic autoimmune diseases from primary care to rheumatology. *Reumatología clínica.* 2020;16(5 Pt 2):373-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2019.09.001
- Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Smartphone Applications in the clinical care and management of Rheumatic Diseases. *Acta Biomed.* 2018;89(1):7-26. DOI: 10.23750/abm.v89i1.6545

## 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; Researcher ID: I-4077-2017;  
Scopus Author ID: 56380398700

**Гизатулина Ольга Николаевна** – врач-ревматолог, БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр». E-mail: onig1410@yandex.ru

**Дубровская Ирина Игоревна** – врач-пульмонолог, зав. пульмонологическим отделением, БУЗ Омской области «ГКБ скорой медицинской помощи №2». E-mail: dubrowskaia.iri@yandex.ru

**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

**Усачев Никита Андреевич** – врач-терапевт, БУЗ Омской области «Городская поликлиника №4». E-mail: usakrule@gmail.com;  
ORCID: 0000-0001-6051-1089

Поступила в редакцию: 22.01.2024

Поступила после рецензирования: 24.01.2024

Принята к публикации: 25.01.2024

## 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; Researcher ID: I-4077-2017;  
Scopus Author ID: 56380398700

**Olga N. Gizatulina** – Rheumatologist, Omsk region "Clinical Diagnostic Center". E-mail: onig1410@yandex.ru

**Irina I. Dubrovskaya** – Pulmonologist, Omsk region "City Clinical Emergency Hospital No.2". E-mail: dubrowskaia.iri@yandex.ru

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

**Nikita A. Usachev** – General practitioner, Omsk region "City polyclinic No.4". E-mail: usakrule@gmail.com;  
ORCID: 0000-0001-6051-1089

Received: 22.01.2024

Revised: 24.01.2024

Accepted: 25.01.2024



# Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы

Д.И. Трухан

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

[dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 20–22. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354

## Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions

Dmitry I. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**For citation:** Trukhan D.I. Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 20–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354

### Вопрос. В последние годы в специализированной литературе все чаще встречается аббревиатура СПЭП? Что она обозначает?

**Ответ.** Действительно сокращение СПЭП стало привычным сокращением в современной гастроэнтерологии, и активно проникает в другие медицинские специальности. СПЭП обозначает синдром повышенной эпителиальной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь кишечника. СПЭП является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. В феврале 2021 г. опубликован первый мультидисциплинарный Консенсус, посвященный этой актуальной проблеме, в котором всесторонне проанализированы патофизиологические, клинические и фармакотерапевтические аспекты СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [1]. Первоначальное обозначение СПЭП в англоязычной литературе «the leaky gut syndrome» («синдром дырявой или протекающей кишки») на сегодняшний день представляется более узким преимущественно гастроэнтерологическим термином.

### Вопрос. И все-таки изучение СПЭП началось с ЖКТ и в первую очередь с кишечника?

**Ответ.** ЖКТ занимает глобальную поверхность площадью более 200 м<sup>2</sup>, и является наиболее уязвимой системой нашего организма, воспринимая тысячи различных соединений из продуктов питания и связанных с ними микроорганизмов из внешнего окружения. Это предполагает наличие сложной защитной системы (кишечного барьера).

Кишечный эпителий – самая древняя часть врожденной иммунной системы. Это всего один слой клеток, который отделяет стерильный макроорганизм от места с

интенсивным местообитанием микроорганизмов – кишечного содержимого.

В нашем организме сформировались 3 уровня защиты слизистой оболочки кишечника и других отделов ЖКТ: 1) презептимальный (слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий); 2) эпителиальный уровень (плотные межклеточные контакты и высокая регенерация эпителия); 3) субэпителиальный или постэпителиальный уровень (нормальный кровоток, способствующий быстрой регенерации клеток). Нарушения их функций приводят к повышенной кишечной проницаемости.

### Вопрос. К чему приводит повышенная кишечная проницаемость?

**Ответ.** Сегодня обсуждается участие СПЭП в развитии заболеваний и патологических состояний ЖКТ: воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), целиакии, инфекционного энтероколита, синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, пищевой аллергии и непереносимости компонентов пищи, синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств, патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Из заболеваний других органов и систем обсуждается возможное участие СПЭП в развитии сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, иммунодефицитных состояний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной и почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, поведенческих расстройств (депрессия, шизофрения, аутизм), синдрома хронической усталости, патологии сосудов сетчатки. И этот перечень расширяется.

**Вопрос. Сердечно-сосудистые заболевания относятся к наиболее распространенным заболеваниям, насколько СПЭП актуален для кардиологической практики?**

**Ответ.** Сегодня широко обсуждается возможная роль СПЭП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротическое поражение артерий, а также обсуждается связь между повышенной кишечной проницаемостью и эндотелиальной дисфункцией. Повышение проницаемости эндотелия – неотъемлемое звено патогенеза любого воспаления. Проницаемость эндотелия и проницаемость эпителия возникают под действием общих причин и, в значительной степени, имеют сходные механизмы. Нарушение функции эндотелия широко признано первым клиническим коррелятом атеросклероза и первым этапом его возникновения.

Но если аспекты патогенетической связи СПЭП и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждаются в большей степени в теоретическом поле, то для реальной клинической практики актуальны вопросы лекарственной безопасности, связанные с приемом малых доз ацетилсалициловой кислоты, других антитромбоцитарных препаратов, а также варфарина и прямых оральных антикоагулянтов или как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов, которые увеличивают кишечную проницаемость и соответственно повышают риск желудочно-кишечных кровотечений [2].

**Вопрос. Можно ли оценить нарушения кишечной проницаемости лабораторными методами?**

**Ответ.** Сегодня доступным и информативным методом диагностики является исследование кала на зонулин, который рассматривается в качестве маркера кишечной проницаемости. Зонулин – это белок, синтезируемый в клетках кишечника и печени, который обратимо регулирует кишечную проницаемость. Зонулин модулирует проницаемость плотных контактов между клетками стенки пищеварительного тракта. Высокие уровни зонулина ассоциированы с увеличенной кишечной проницаемостью, поскольку белок вызывает разрушение плотных соединений между эпителиальными клетками кишечника.

**Вопрос. Как мы можем восстановить нарушенную кишечную проницаемость?**

**Ответ.** В 2022 г. опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии [3]. Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным позитивным воздействием на барьерную функцию ЖКТ на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном).

Ребамипид – производное хинолинона, был разработан в Японии и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат широко приме-

няется в странах Азии – Японии, Китае, Южной Корее и Индии, где сложилось позитивное отношение к препарату, как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы.

Необходимо отметить, что изучение возможностей ребамипида активно продолжается. Так, на 19.01.2024 по запросу «ребамипид» в отечественной научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU найдена 541 публикация (предыдущий запрос от 15.02.2022 насчитывал 397 публикаций). В международной информационной базе данных PubMed насчитывается 600 публикаций, которые включают 77 рандомизированных клинических исследований и 66 обзоров и метаанализов.

**Вопрос. Какой препарат ребамипида выбрать?**

**Ответ.** Оригинальный препарат ребамипида «Mucosta Tabletes 100 mg», с 2017 г. «Rebamipide Tabletes 100 mg Otsuka» компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония), отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Надо отметить, что проблема выбора оригинального или генерического препарата искусственно создана фармацевтическими компаниями и является одним из инструментов фармацевтического маркетинга продвижения лекарственных препаратов. И чем «старше» становится МНН (международное непатентованное наименование) лекарственного препарата, тем более бессмысленной эта проблема становится. Сейчас фармацевтические компании – производители оригинального препарата «не стесняются» производить одновременно генерические препараты с тем же МНН. Важно, чтобы весь производственный цикл соответствовал международному стандарту GMP (Good Manufacturing Practice).

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в России в 2016 г., – GMP-генерик ребамипида препарат Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ, что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.), рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

Необходимо подчеркнуть, что ребамипид является универсальным гастро- и энтеропротектором, поскольку его защитное действие проявляется на протяжении всего ЖКТ, в отличие от ингибиторов протонной помпы, которые защищают верхний отдел ЖКТ и неэффективны на уровне нижнего отдела ЖКТ.

**Вопрос. Важным составляющим рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность. Какова безопасность ребамипида?**

**Ответ.** В японском исследовании, посвященном изучению безопасности ребамипида, отмечено, что из более 10 тыс. пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%) пациента. Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея [4]. Для коморбидных пациентов, в особенности кардиологического профиля, особенно значим метаболизм лекарственных препаратов в печени посредством системы цитохрома P450. Отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида,

ни в метаболизме других препаратов, одновременно используемых с ребамипидом [5].

Высокий уровень безопасности выгодно отличает ребамипид от ингибиторов протонной помпы, долгосрочное применение которых часто сопряжено с возникновением разнообразных нежелательных явлений.

## Заключение

В междисциплинарном Консенсусе отмечено, что СПЭП принимает определенное участие в развитии заболеваний не только ЖКТ, но и других органов и систем организма, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз при этой патологии. Так, в текущем номере журнала представлена наша статья, рассматривающая ребамипид в качестве перспективного препарата для профилактики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

Наличие в арсенале практического врача ребамипида не только позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, в том числе НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, но и позволяет расширить спектр его применения в реальной клинической практике – у коморбидных пациентов, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758  
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).
2. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия*. 2022; 5 (приложение): 150-163.
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6-22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523  
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelium is a protective therapy for comorbid diseases. Practical recommendations for doctors. *Therapeutic Archive*. 2022;94(8):6-22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 (in Russian).
4. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI: 10.1586/egh.10.25
5. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002;32(7):573-86. DOI: 10.1080/00498250210130591

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**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

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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



# Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике

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

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

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является широко распространенным во всем мире заболеванием, сопровождающимся появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта. РАС является многофакторным заболеванием. С его развитием связаны местные и системные факторы, такие как травма, пищевая чувствительность, дефицит питательных веществ, системные состояния, иммунологические нарушения и генетические полиморфизмы. Рассмотрены исследования, посвященные изучению возможной связи развития РАС с инфекцией *Helicobacter pylori*. В рамках обзора рассмотрены публикации по использованию универсального гастро- и энтеропротектора ребамипида в качестве нового направления в лечении и профилактике РАС. Клинические данные четко устанавливают безопасность и эффективность ребамипида в лечении РАС и болезни Бехчета. К преимуществам ребамипида при РАС относятся: сокращение продолжительности боли, ускоренное заживление и уменьшения частоты рецидивов. Афтозный стоматит (оральный мукозит) может быть индуцирован химиотерапией и лучевой терапией в онкологической практике, с частотой, достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию. В ряде исследований в его лечении и профилактике также продемонстрирована эффективность и безопасность системного и местного применения ребамипида. Представленный обзор расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в стоматологической и онкологической практике для лечения и профилактики РАС, в том числе при болезни Бехчета, и орального мукозита.

**Ключевые слова:** рецидивирующий афтозный стоматит, болезнь Бехчета, оральный мукозит, ребамипид, лечение, профилактика, онкология, стоматология.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 23–29. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00355

## Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention

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

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a widespread disease worldwide, accompanied by the appearance of painful aphthae on the oral mucosa. RAS is a multifactorial disease. Local and systemic factors such as trauma, food sensitivities, nutritional deficiencies, systemic conditions, immunological disorders and genetic polymorphisms are associated with its development. Studies examining the possible connection between the development of RAS and *Helicobacter pylori* infection are reviewed. The review examined publications on the use of the universal gastro- and enteroprotector rebamipide as a new direction in the treatment and prevention of RAS. Clinical data clearly establish the safety and effectiveness of rebamipide in the treatment of RAS and Behçet's disease. The benefits of rebamipide for RAS include: reduced pain duration, accelerated healing and reduced relapse rates. Aphthous stomatitis (oral mucositis) can be induced by chemotherapy and radiation therapy in oncology practice, with an incidence reaching 100% in patients receiving high-dose chemotherapy and up to 80% of patients receiving radiation therapy. A number of studies in its treatment and prevention have also demonstrated the effectiveness and safety of systemic and local use of rebamipide. The presented review expands the scope of rebamipide, suggesting the possibility of its use in dental and oncological practice for the treatment and prevention of RAS, including Behçet's disease, and oral mucositis.

**Keywords:** recurrent aphthous stomatitis, Behçet's disease, oral mucositis, rebamipide, treatment, prevention, oncology, dentistry.

**For citation:** Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 23–29 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00355

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является широко распространенным во всем мире заболеванием, сопровождающимся появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта [1]. Хронический РАС – воспалительное заболевание слизистой оболочки рта, характеризующееся рецидивирующим высыпанием афт, длительным течением и периодическими обострениями [2].

Данные различных исследований распространенности РАС весьма вариабельны (от 5 до 60%) и зависят от изучаемой популяции, факторов окружающей среды и

диагностических критериев. Так, в недавно опубликованном метаанализе международной группы ученых [1] отмечается, что от рецидивирующих афтозных язв полости рта страдают 2,5 млрд человек во всем мире.

## Рецидивирующий афтозный стоматит и инфекция *Helicobacter pylori*

РАС является многофакторным заболеванием. С развитием заболевания связаны местные и системные факторы, такие как травма, пищевая чувствительность, дефицит питательных веществ, системные состояния,

иммунологические нарушения и генетические полиморфизмы [3]. В последние десятилетия активно обсуждается возможная связь развития РАС с инфекцией *Helicobacter pylori* (Hр).

В китайском метаанализе [4], включавшем 7 исследований «случай-контроль», почти 1/3 пациентов с РАС (29,5%) имели инфекцию Hр, что было значительно выше (отношение шансов [ОШ] 1,85, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,24–2,74,  $p=0,002$ ), чем у пациентов контрольной группы без РАС и инфекцией Hр (19,9%).

В обзоре аргентинских ученых [5] рассмотрены 13 опубликованных статей, в которых изучалась потенциальная связь с РАС с Hр, была продемонстрирована тесная связь между инфекцией Hр в полости рта и желудке.

В турецком исследовании [6] образцы зубного налета были исследованы на предмет колонизации Hр. Результаты были положительными у 89,5% с РАС и 55,8% в контрольной группе ( $p=0,002$ ). Средние значения пародонтальных параметров [глубина пародонтального кармана (PPD), индекс зубного налета (PI), индекс десны (GI) и клиническая потеря прикрепления (CAL)] были выше у пациентов с Hр-положительным РАС, чем у пациентов с Hр-отрицательным РАС ( $p>0,05$ , для всех).

Имеются сообщения об улучшении течения РАС после проведения эрадикационной терапии Hр [7, 8]. В греческом исследовании [9] при поступлении пациенты с Hр-инфекцией страдали от более тяжелых симптомов РАС по сравнению с Hр-отрицательными пациентами ( $p<0,05$ ). После введения эрадикационной терапии Hр у пациентов с отрицательным результатом наблюдалось заметное улучшение (62,5%) в отношении рецидива РАС, а также интенсивности симптомов. У 29,2% пациентов симптомы исчезли, а у 33,3% пациентов наблюдалось снижение как частоты рецидивов, так и интенсивности симптомов. После эрадикационной терапии периоды между рецидивами РАС у пациентов, ставших отрицательными, были статистически значимо длиннее по сравнению с периодом до лечения ( $p<0,001$ ). Еще одно важное наблюдение заключалось в том, что пациенты, которые стали отрицательными после эрадикационной терапии, имели сопоставимый клинический статус с теми, кто был отрицательным с начала исследования ( $p<0,05$ ).

В турецком исследовании [10] среднее количество афтозных поражений (за 6 мес) у пациентов с РАС достоверно снижалось после эрадикации ( $p=0,0001$ ); в неэрадикационной группе достоверных изменений не выявлено ( $p=0,677$ ). Возможной причиной может быть повышение уровня витамина  $B_{12}$  после эрадикации ( $p=0,001$ ).

В недавнем китайском систематическом обзоре и метаанализе [11], в который авторы включили и оценили исследования по инфекции Hр и РАС из баз данных PubMed, EMBASE, Кокрановской библиотеки и Web of Science, опубликованные до 31 января 2023 г. Установлено, что Hр значимо ассоциирован с РАС (ОШ 1,83,

95% ДИ 1,41–2,37,  $p=0,001$ ). В анализах подгрупп исследования, в которых использовали метод полимеразной цепной реакции (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,31–3,15) или уреазный тест (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,13–2,96), дали значимую положительную ассоциацию, в то время как незначимая связь (ОШ 1,12, 95% ДИ 0,61–2,08) была обнаружена в исследованиях, в которых для диагностики Hр использовался метод иммуноферментного анализа.

### Лечение рецидивирующего афтозного стоматита

В экспертном консенсусе [12], посвященном лечению РАС, отмечается, что основной целью лечения является уменьшение боли, ускорение заживления язвы, уменьшение рецидивов и улучшение качества жизни. При лечении РАС первоначальный выбор препаратов определяется интенсивностью боли, количеством и размером язв, частотой рецидивов в анамнезе. Местные и системные средства могут использоваться в комбинации для эффективного облегчения.

### Ребамипид и механизмы его действия

Ребамипид – производное хинолинона (2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2(1H)-хинолинон-4-ил] пропионовая кислота), был разработан в Японии и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин, связанных с маркетинговой политикой производителей, препарат применяется в основном в странах Азии – Восточной (Японии, Китае и Южной Корее) и Южной (Индия), где сложилось позитивное отношение к препарату, как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы [13–17].

Механизмы действия ребамипида детально проанализированы и обобщены [18].

К ним относятся:

1. Индукция синтеза цитопротективных простагландинов (PG) [19].
2. Снижение количества активных форм кислорода [20].
3. Индукция экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [21, 22].
4. Ингибирование активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [22–27].
5. Изменение проницаемости слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством увеличения экспрессии белков ZO-1 и клаудинов [28].
6. Синергическое взаимодействие с ингибиторами протонной помпы, способствующее увеличению экспрессии клаудина 3 и клаудина 4 – структурных компонентов плотных контактов (TJ – Tight Junction) эпителиоцитов. [29]
7. Восстановление экспрессии сигнального белка Sonic hedgehog (Shh), регулирующего дифференцировку эпителиальных клеток, и за счет этого способствует регенерации атрофированной слизистой оболочки желудка [30].

8. Увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов, фактора роста эндоте-

лия сосудов (VEGF), гепатоцитарного фактора роста (HGF) как в нормальной, так и в изъязвленной слизистой оболочки желудка, что стимулирует ангиогенез и ускоряет грануляцию и эпителизацию язвенного дефекта СО [31–33].

9. Цитопротективные эффекты, которые реализуются посредством индукции сигнальных путей (ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR), стимулирующих выработку ЦОГ-2, что приводит к синтезу PG E<sub>2</sub>. Сигнальные пути, активированные ребамипидом, могут играть роль в синтезе муцинов, за счет этого достигается стимуляция преэпителиального уровня защиты СО [34, 35].

10. Активация сигнальных путей Akt/mTOR, приводящая к увеличению выработки антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL) и подавлению экспрессии проапоптотических белков (Bax и Bim), что может лежать в основе канцеропреентивных эффектов ребамипида [36].

11. Влияние ребамипида на активность Rho-киназы, играющей важную роль в таких клеточных функциях, как клеточное сокращение, пролиферация клеток, экспрессия генов и клеточная миграция. Посредством активации Rho-киназы ребамипид повышает скорость восстановления клеток [37, 38].

12. Антихеликобактерный эффект обеспечивается посредством снижения уровня колонизации слизистой Нр и ингибирования его адгезии к эпителию желудка [39, 40].

Таким образом, перечисленные выше механизмы действия ребамипида позволяют предполагать его эффективность при РАС.

### Применение ребамипида при рецидивирующем афтозном стоматите

Индийские ученые отметили, что имеющиеся на сегодняшний день клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ребамипида в лечении РАС. К преимуществам ребамипида при РАС относятся: сокращение продолжительности боли, ускоренное заживление и уменьшение частоты рецидивов [41].

В проспективном исследовании прием ребамипида 300 мг в день на протяжении 7 дней сравнивали с плацебо. Ребамипид продемонстрировал статистически значимую более высокую эффективность, чем плацебо, с точки зрения клинического разрешения: уменьшения размера язв и снижения оценки боли по шкале ВАШ (при осмотре на 7-й и 60-й дни) и частоту рецидивов РАС (при визите спустя 2 мес) [42].

Прием ребамипида внутрь в сочетании с местным применением пасты амлексанокс (противовоспалительный, противоаллергический иммуномодулятор) сравнивали с местной терапией комбинированным препаратом – стоматологическим гелем Дологель СТ (бензалкония хлорид + лидокаина гидрохлорид + холина салицилат) по следующим параметрам: уменьшению размера язвы, эритемы и боли. Оба метода лечения показали статистически значимое разрешение по размеру афты, эритеме и связанной с ней боли, однако при использовании комбинации ребамипид+амлексанокс

афты заживали быстрее [43]. Эффективность комбинации ребамипид+амлексанокс в лечении РАС продемонстрирована и в других исследованиях [44, 45].

В сравнительном исследовании эффективность ребамипида была аналогичной эффективности иммуномодулятора левамизола в лечении РАС [46]. Авторами отмечено, что ребамипид хорошо переносился и может быть полезен при лечении и профилактике часто рецидивирующих афтозных язв, в том числе при болезни Бехчета.

В ряде обзоров ребамипид рассматривается в качестве эффективного препарата для лечения хронических рецидивирующих афтозных язв полости рта при болезни Бехчета [47–49].

В японском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [50] изучали эффективность ребамипида в качестве дополнительной терапии в лечении рецидивирующих афтозных язв полости рта у пациентов с болезнью Бехчета. Частота умеренного или выраженного улучшения – уменьшения количества афт и боли составила 36% в группе плацебо и 65% в группе ребамипида. В течение 2–6 мес лечения количество афт имело тенденцию к увеличению и достигло пика на 4-й месяц в группе плацебо, но уменьшилось в группе ребамипида. Оценка боли снизилась в одинаковой степени в обеих группах в течение первых 3 мес лечения. Тем не менее на 4–6 мес лечения оценка боли имела тенденцию к увеличению в группе плацебо, но снижалась в группе ребамипида. У пациентов с ежемесячной оценкой боли при афтах >28 на исходном уровне показатели боли и количества афт снижались в течение 6 мес лечения ребамипидом, но увеличивались в течение последних 3 мес лечения в группе плацебо ( $p < 0,01$  для сравнения между группами). Авторы рекомендуют использование ребамипида для долгосрочного лечения и профилактики рецидивирующих афтозных язв полости рта, не ограничиваясь только афтами при болезни Бехчета [50].

### Оральный мукозит

Афтозный стоматит может быть индуцирован химиотерапией и лучевой терапией в онкологической практике, с частотой, достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию [51]. Наиболее тяжелые случаи сопровождаются болью и кровотечением из язв, которые причиняют значительные страдания и снижают качество жизни больных. В онкологической практике применяется термин оральный мукозит (постлучевое и постхимиотерапевтическое эрозивное или язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек ЖКТ, локализованное преимущественно в области рта) [51].

Японские ученые пациентам с раком молочной железы, получавшим комбинированную химиотерапию (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), ежедневно назначали ребамипид для оценки гипотетического профилактического и слизистого защитного дей-

ствия ребамипида [52]. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют об эффективности ребамипида для лечения орального мукозита. Кроме того, ребамипид обладал потенциалом для профилактики развития орального мукозита и облегчения его симптомов.

В целом ряде исследований ребамипид для лечения и профилактики орального мукозита использовался в форме ополаскивателя для полости рта. Поскольку официальная коммерческая форма выпуска раствора ребамипида для полоскания в настоящее время отсутствует, в рамках исследований ополаскиватель для полости рта с ребамипидом получали путем диспергирования измельченных коммерческих таблеток ребамипида в дисперсионной среде [53].

Эффективность ополаскивателя ребамипида при оральном мукозите отмечена в ряде экспериментальных [54, 55] и клинических [56–59] исследований. Полоскание горла ребамипидом 5–6 раз в день у 175 пациентов с оральным мукозитом, индуцированным химиотерапией, хорошо переносилось и продемонстрировало значительную терапевтическую эффективность в отношении орального мукозита [60].

В индийском исследовании [61] пациенты с диагнозом рака головы и шеи, набранные для одновременной химиолучевой терапии, были разделены двойным слепым методом на 2 группы с использованием компьютерной рандомизации в соотношении 1:1. Испытуемым в группе 1 давали полоскание горла ребамипидом, в то время как испытуемым во 2-й группе давали полоскание плацебо во флаконах с аналогичной цветовой кодировкой, чтобы полоскать горло 6 раз в день. Начало орального мукозита было на 3,5 дня раньше во 2-й группе (среднее=11,17) по сравнению с 1-й группой (среднее=14,63). По окончании химиолучевой терапии тяжесть орального мукозита была достоверно ниже в 1-й группе (среднее=1,97), чем во 2-й группе (среднее=2,81).

Эффективность и безопасность ребамипида при мукозите полости рта, индуцированном химиолучевой терапией, у пациентов с раком головы и шеи, продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном групповом исследовании II фазы [62]. Частота орального мукозита  $\geq$  3-й степени составила 29% и 25% в группах, при-

нимавших ребамипид 2% и 4% соответственно, по сравнению с 39% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых не развился оральный мукозит  $\geq$  3-й степени к 50-му дню лечения, составила 57,9% в группе плацебо, тогда как доля составила 68,0% в группе ребамипида 2% и 71,3% – в группе ребамипида 4%.

В систематическом обзоре и метаанализе японских ученых отмечено, что ополаскиватель для полости рта с ребамипидом эффективен в профилактике тяжелого мукозита и стоматита у пациентов, проходящих химиолучевую терапию по поводу рака головы и шеи, особенно в отношении мукозита 3-й или 4-й степени [63].

## Заключение

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в России в 2016 г., – препарат Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ, что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России и федеральные клинические рекомендации. Сегодня Ребагит® рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний, антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

Представленный обзор свидетельствует об эффективности ребамипида в лечении и профилактике РАС, поражений слизистой полости рта при болезни Бехчета и оральном мукозите и расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в стоматологической и онкологической практике для лечения и профилактики РАС, болезни Бехчета и орального мукозита.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Cheng YO, Veettil SK, Syeed MS, Shetty NY, Gopinath D. Comparative efficacy of therapeutic interventions for the management of recurrent aphthous ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2023;23(4):101918. DOI: 10.1016/j.jebdp.2023.101918
- Волков Е.А., Бутова В.Г., Позднякова Т.И., Дзугаева И.И. Клинические рекомендации (протокол лечения) хронический рецидивирующий афтозный стоматит. *Российский стоматологический журнал.* 2014;5: 35-49. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22512498>
- Volkov E.A., Butova V.G., Pozdnyakova T.I., Dzugaeva I.I. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) xronicheskij recidiviruyushhij aftozny'j stomatit. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal.* 2014;5: 35-49. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22512498> (in Russian).
- Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(2):e187-91. DOI: 10.4317/medoral.20872
- Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2014;18(6):1553-60. DOI: 10.1007/s00784-014-1230-5
- Adler I, Muiño A, Aguas S et al. Helicobacter pylori and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9922-35. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9922
- Gülseren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and Helicobacter Pylori infection. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2055-60. DOI: 10.1007/s00784-015-1704-0

7. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.* 2008;47(6):615-7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03667.x
8. Gao Y, Gupta N, Abdalla M. Recurrent Aphthous Stomatitis Improved after Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastrointest Med.* 2021;2021:5543838. DOI: 10.1155/2021/5543838
9. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2005;11(1):22-6. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2004.01053.x
10. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(1):89-94. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x
11. Shen J, Ye Z, Xie H et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023 Nov;27(11):6345-56. DOI: 10.1007/s00784-023-05273-y
12. Bhargava S, Dubey SP, Haldipur D et al. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: An Indian Expert Consensus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(3):2672-80. DOI: 10.1007/s12070-023-03708-2
13. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 (Suppl. 1):55-62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
14. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005;50 (Suppl. 1):S3-S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
15. Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K et al. Quality of ulcer healing and rebamipide. 2005;63 (Suppl. 11):397-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>
16. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-70. DOI: 10.1586/egh.10.25
17. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(7):1991-2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
18. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
19. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).
20. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med.* 2000;136(1):50-7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
21. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the *Helicobacter pylori* status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 (Suppl 1):146-52. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x
22. Kleine A, Kluge S, Peskar BM. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1441-9. DOI: 10.1007/bf01308601
23. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(2):447-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>
24. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 1996;41(6):1139-44. DOI: 10.1007/bf02088229
25. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):5-13.



## РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖК КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ<sup>1, 2, 3</sup>
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ<sup>4, 5</sup>

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».<sup>6</sup>

[www.rebagit.ru](http://www.rebagit.ru)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ткачева О.Н., Котельская Ю.В., Алексеева Л.А. и др. Сопоставленная 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). *Геронтологический архив.* 2020; 92(11). 2. Гриневич В.С., Юрченко И.В., Лещинкин В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19, 3. Сорочкова И.В., Бунова М.В. и др. Особенности аспирино-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных артериальной гипертензией сердца и висцеральные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(2): 246-53. 4. Воробьева И.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматика.* 2020; 27(13): 122-128. 5. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Влияние проницаемости кишечной стенки и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(3): 241-6. 6. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия.* 2022; 5 (приложение): 158-163. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Новокузнецкая, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (865) 993-04-15; info@promedics.ru.

25. Du Y, Li Z, Zhan X et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2886-95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
26. Masamune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298(2):485-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>
27. Sugimoto M, Uotani T, Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1671-3. DOI: 10.1007/s10620-014-3145-z
28. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):469-77. DOI: 10.1254/jphs.FP0071422
29. Mizukami K, Murakami K, Abe T et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5117-22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
30. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion.* 2009;79(4):259-62. DOI: 10.1159/000213241
31. Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27 (Suppl 1):S12-20. DOI: 10.1097/00004836-199800001-00004
32. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202-9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
33. Udagawa A, Shiota G, Ichiba M, Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(2):141-6. DOI: 10.1080/00365520310000609
34. Watanabe S, Wang XE, Hirose M et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(6):927-32. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x
35. Hahm KB, Park IS, Kim YS et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):711-6. DOI: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6
36. Masanobu T, Tomoya T, Asano R et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. *Toxicology in Vitro.* 2018;46:284-93. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.10.019
37. Rao JN, Guo X, Liu L et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:848-59. DOI: 10.1152/ajpcell.00371.2002
38. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3802-9. DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
39. Suzuki H, Mori M, Kai A et al. Effect of rebamipide on H. pylori-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci.* 1998;43 (9 Suppl):181S-187S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>
40. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel anti-ulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>
41. Meghanadh KR, Kaur M, Haldipur D et al. Rebamipide in Recurrent Aphthous Stomatitis: review of indian evidence. *The Indian Practitioner.* 2021;74:30-5. URL: <https://www.wosonhj.com/scholar/367091xs.html>
42. Jadhav A, Marathe S, Mhapuskar A, Jadhav S. To evaluate the efficacy of rebamipide on clinical resolution and recurrence of minor recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dent Health Sci.* 2015;2:781-797. URL: [https://www.researchgate.net/publication/299617275\\_TO\\_EVALUATE\\_THE\\_EFFICACY\\_OF\\_REBAMIPIDE\\_ON\\_CLINICAL\\_RESOLUTION\\_AND\\_RECURRENCE\\_OF\\_MINOR\\_RECURRENENT\\_APHTHOUS\\_STOMATITIS](https://www.researchgate.net/publication/299617275_TO_EVALUATE_THE_EFFICACY_OF_REBAMIPIDE_ON_CLINICAL_RESOLUTION_AND_RECURRENCE_OF_MINOR_RECURRENENT_APHTHOUS_STOMATITIS)
43. Hasan S, Perween N, Saeed S, Kaur M, Gombra V, Rai A. Evaluation of 5% Amlexanox Oral Paste and Rebamipide Tablets in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis and Comparison with Dologel CT. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):5228-34. DOI: 10.1007/s12070-020-01858-1
44. Uppalwar P, Kunjir G, Krishna Kumar R et al. Comparison of therapeutic effect of topical Amlexanox (5%), and oral Rebamipide (100 mg) in the management of oral aphthous ulceration. *J Oral Dent Health.* 2016;2:6-8. URL: [https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as\\_sdt=0%2C5&q=Comparison+of+therapeutic+effect+of+topical+Amlexanox+%285%25%29%2C+and+oral+Rebamipide+%28100+mg%29+in+the+management+of+oral+aphthous+ulceration&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=Comparison+of+therapeutic+effect+of+topical+Amlexanox+%285%25%29%2C+and+oral+Rebamipide+%28100+mg%29+in+the+management+of+oral+aphthous+ulceration&btnG=)
45. Hasan S, Mohd. Faisal Siddique. Management of major recurrent aphthous ulcers with 5% amlexanox oral paste and rebamipide tablets- A case report with a brief literature review. *IP Int J Periodontol Implantol.* 2023;8(4):225-9. DOI: 10.18231/j.ijpi.2023.043
46. Parvathi Devi MK, Ramesh DN, Koppal S et al. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer – a comparative study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):ZC119-22. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202
47. Kudur MH, Hulmani M. Rebamipide: A Novel Agent in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer and Behçet's Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2013;58(5):352-4. DOI: 10.4103/0019-5154.117298
48. Taylor J, Glenny AM, Walsh T et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD011018. DOI: 10.1002/14651858.CD011018.pub2
49. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15500. DOI: 10.1111/dth.15500
50. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2003;4(1):19-28. DOI: 10.2165/00126839-200304010-00002
51. Kawano Y, Hanawa T. Development of Hospital Formulations Based on Medical Need. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(10):1275-80. DOI: 10.1248/yakushi.19-00121-2
52. Enami A, Masuda N, Yamamura J, et al. Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41(11):1407-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434444/>
53. Ishii N, Mizobuchi S, Kawano Y, Hanawa T. Preparation and Evaluation of a Powdered Rebamipide Mouthwash as In-Hospital Formulation: Considering Dispersion before Use in Patients. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1848. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111848
54. Nakashima T, Sako N, Matsuda T, Uematsu N et al. Novel submicronized rebamipide liquid with moderate viscosity: significant effects on oral mucositis in animal models. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(4):671-8. DOI: 10.1248/bpb.b13-01006
55. Nakashima T, Uematsu N, Sakurai K. Intra-oral administration of rebamipide liquid prevents tongue injuries induced by X-ray irradiation in rats. *Support Care Cancer.* 2017;25(7):2205-13. DOI: 10.1007/s00520-017-3626-7
56. Yasuda T, Chiba H, Satomi T et al. A pilot study of rebamipide-gargle for chemoradiotherapy-induced mucositis in oral cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2008;35(7):1157-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633254/>
57. Kabeya M, Ina K, Yuasa S et al. Pilot study on clinical effects of rebamipide gargle against oral mucositis induced by fluoropyrimidines. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(7):1133-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772097/>
58. Ishii N, Kawano Y, Sakai H et al. Effects of a Rebamipide Mouthwash on Stomatitis Caused by Cancer Chemotherapy-Evaluation of the Efficacy by Patients Themselves. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137(8):1027-34. DOI: 10.1248/yakushi.17-00042
59. Takeuchi I, Togo C, Makino K. Rebamipide-containing Film Using Chitosan and HPMC for Oral Mucositis Induced by Cancer Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2019;39(12):6531-36. DOI: 10.21873/anticancer.13868
60. Shinohara A, Nakamura M, Onikubo T, Nakamura K. Efficacy of Rebamipide Gargle against Chemotherapy-induced Oral Mucositis. *Yakugaku Zasshi.* 2015;135(8):937-41. DOI: 10.1248/yakushi.15-00112-2
61. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol.* 2017;72:179-82. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.024

62. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):314. DOI: 10.1186/s12885-017-3295-4
63. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
64. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека*. 2022; 29(3):72-82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82
- Trukhan D.I., Ivanova D.S. Drug safety in real clinical practice: focus on protective therapy. *Farmateka*. 2022;29(3):72-82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-8 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Сулимов Анатолий Филитович** – 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: 22.01.2024

Поступила после рецензирования: 29.01.2024

Принята к публикации: 01.02.2024

#### 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: 22.01.2024

Revised: 29.01.2024

Accepted: 01.02.2024



## Всемирный День Почки

14 марта 2024



Столичная  
Ассоциация  
Врачей  
Нефрологов

Научно-практическая конференция

# Здоровые почки для всех

квалифицированная и оптимальная нефрологическая  
помощь всем нуждающимся пациентам с ХБП

Москва, пр. Академика Сахарова, 12, Аналитический центр при Правительстве РФ

### РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА

**Котенко Олег Николаевич,**

главный внештатный специалист нефролог ДЗМ,  
руководитель Московского городского  
научно-практического центра нефрологии и патологии  
трансплантированной почки ГКБ №52 ДЗМ,  
президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, д.м.н.

### СПИКЕРЫ

Ведущие российские  
нефрологи и эксперты  
в области  
смежных дисциплин

Онлайн-трансляция  
на сайте [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



Регистрация на сайте  
[www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

**ВХОД  
СВОБОДНЫЙ**



World Kidney Day is a joint initiative of



© World Kidney Day 2006 - 2024



**ОЧНО**

XXXVII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении  
гинекологических заболеваний

**4-7 июня 2024**

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

#### Регистрация участников

Николай Скибин  
+7 (495) 721-88-66 (111)  
+7 (929) 646-51-66  
reg@medievent.ru

#### Менеджер проекта

Участие в выставке  
Анастасия Князева  
+7 (495) 721-88-66 (112)  
+7 (926) 611-23-94  
knyazeva@medievent.ru

#### Бронирование гостиниц, заказ

авиа и ж/д билетов, экскурсии  
Елена Лазарева  
+7 (495) 721-88-66 (119)  
+7 (926) 095-29-02  
hotel@medievent.ru

#### Аккредитация СМИ

Менеджер по рекламе и PR  
+7 (495) 721-88-66 (125)  
+7 (926) 611-23-59  
pr@medievent.ru



Реклама



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru  
Подробнее на сайте [reproductive-congress.ru/nt](http://reproductive-congress.ru/nt) и [medievent.ru](http://medievent.ru)



Оригинальная статья

# Клиническое значение определения sST2 в крови больных кардиосаркоидозом

М.В. Лебедева<sup>1</sup>✉, Л.А. Стрижаков<sup>1,2,3</sup>, В.Д. Бекетов<sup>1</sup>, М.В. Таранова<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова», Москва, Россия;<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

✉marinaamica@mail.ru

## Аннотация

Представлены результаты пилотного исследования сывороточного маркера поражения сердца sST2 у пациентов с генерализованным саркоидозом хронического течения. Отражены корреляции между активностью саркоидоза, уровнем sST2 и риском развития сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** sST2, саркоидоз, кардиосаркоидоз, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Лебедева М.В., Стрижаков Л.А., Бекетов В.Д., Таранова М.В. Клиническое значение определения sST2 в крови больных кардиосаркоидозом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 31–37. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00357

Original article

## Clinical significance of determining sST2 in the blood of patients with cardiac sarcoidosis

Marina V. Lebedeva<sup>1</sup>✉, Leonid A. Strizhakov<sup>1,2,3</sup>, Vladimir D. Beketov<sup>1</sup>, Marina V. Taranova<sup>1</sup><sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov, Moscow, Russia;<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

✉marinaamica@mail.ru

## Abstract

The results of a pilot study of the serum marker of cardiac damage sST2 in patients with chronic generalized sarcoidosis are presented. Correlations between the activity of sarcoidosis, sST2 levels and the risk of developing heart failure have been demonstrated.

**Keywords:** sST2, sarcoidosis, cardiac sarcoidosis, heart failure.

**For citation:** Lebedeva M.V., Strizhakov L.A., Beketov V.D., Taranova M.V. Clinical significance of determining sST2 in the blood of patients with cardiac sarcoidosis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 31–37 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00357

Распространенность и заболеваемость саркоидозом лидируют среди всех интерстициальных поражений легких неустановленной этиологии [1, 2]. Среди внелегочных проявлений кардиосаркоидоз – одно из наиболее прогностически серьезных. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты диагностики поражения сердца у больных саркоидозом [1–3], в том числе в возрасте старше 40 лет. Это создает определенные диагностические трудности, прежде всего в случае бессимптомного вовлечения сердца, определяет несвоевременное распознавание формирования сердечной недостаточности (СН) [1–4].

Общепризнанными критериями СН являются натрийуретические пептиды, однако их повышение, как правило, проявляется при наличии клинических и эхокардиографических проявлений СН. Актуален вопрос о поиске маркера, предсказывающего риск раз-

вития кардиальной дисфункции в ответ на воспалительный процесс в рамках кардиосаркоидоза.

Среди лабораторных маркеров СН ранней стадии рассматривают, в частности, растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (sST2) [5–8]. Скудность клинических проявлений, а также известные ограничения рентгенологических и морфологических методов исследования послужили поводом для проведения нашего клинического исследования.

Цель исследования – оценить клиническое значение определения sST2 в крови больных саркоидозом хронического течения с поражением сердца.

Задачи исследования: 1) провести исследование показателей sST2 у больных хроническим саркоидозом с поражением сердца в фазах активности, прогрессирования и ремиссии; 2) сопоставить полученные результаты с другими лабораторными, а также рентге-

Таблица 1. Клинико-рентгенологическая характеристика обследованных лиц (n=157)  
Table 1. Clinical and radiographic characteristics of surveyed individuals (n=157)

	Группа А, n (м, ж)/возраст, лет	Группа Б, n (м, ж)/возраст, лет
Фаза активного альвеолита	20 (9, 11)/26,8±6,0	20 (8, 12)/42,3±4,0
Фаза прогрессирующего фиброза легких	18 (9, 9)/26,0±6,2	19 (8, 11)/42,2±3,9
Фаза ремиссии	20 (10, 10)/25,9±6,1	20 (9, 11)/41,8±4,1
Контроль	20 (10, 10)/26,2±6,0	20 (9, 11)/42,0±4,0

нологическими маркерами активности и прогрессирования саркоидоза.

## Материал и методы

В пилотном исследовании участвовали 117 больных: 64 женщины и 53 мужчин, в возрасте от 18 до 49 лет, страдающих хроническим саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов, и 40 лиц контрольной группы (20 женщин, 20 мужчин, сопоставимых с пациентами по возрасту и полу); в течение 12–16 мес.

### Критерии включения:

- возраст 18–49 лет;
- морфологически подтвержденный диагноз саркоидоза легких, внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ);
- рентгенологическая стадия саркоидоза легких и ВГЛУ – II, III;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду >70%;
- добровольное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

- легочная гипертензия;
- артериальная гипертензия (АГ) II–III степени;
- хроническая болезнь почек III стадии;
- врожденные/приобретенные пороки сердца;
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушение мозгового кровообращения;
- сахарный диабет любого типа;
- бронхиальная астма;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- онкологические заболевания.

Пациенты распределены по группам с учетом возраста: группа А – 18–35 лет, группа Б – 36–49 лет. Внутри групп выделены три подгруппы в соответствии с фазами течения хронического саркоидоза: фаза активного альвеолита, фаза прогрессирующего фиброза, фаза стойкой ремиссии, составившая не менее 12 мес на момент включения в исследование (табл. 1). Среди пациентов, имеющих стойкую ремиссию, ранее диагностировали кардиосаркоидоз (до достижения ими ремиссии): у 4 в группе А и у 7 в группе Б. Относительно малое число включенных пациентов определено целью исследования – изучения поражения сердца у больных саркоидозом без сочетанных заболеваний, наличие которых могло влиять на уровень изучаемого белка, а именно легочной гипертензии (ЛГ), бронхиальной астмы, ХОБЛ, ожирения II, III степеней. При включении в исследование только у двух больных группы Б,

страдавших АГ I степени, выявили умеренно выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка.

Помимо общего клинического обследования, были проведены исследования: сатурации кислорода в покое методом пульсоксиметрии, диффузионной способности легких, а также выполнены: тест 6-тиминутной ходьбы, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 7 (General Electric, США), компьютерная томография органов грудной клетки. По стандартным методикам исследовали диастолическую функцию обоих желудочков и систолическое давление в легочной артерии с помощью модифицированного уравнения Бернулли [5]. ЛГ констатировали при среднем давлении в легочной артерии, превышавшем 20 мм рт. ст., что являлось критерием исключения из участия в исследовании. Компьютерную томографию органов грудной клетки проводили на компьютерном томографе Asteon 4 (Toshiba, Япония). Морфологическое исследование биоптатов ткани легких и/или ВГЛУ выполнено всем больным. Поражение сердца выявляли методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Лабораторная часть включала определение растворимой циркулирующей в крови формы ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) – sST2 (тест-набор «Critical Diagnostics», США), N-терминального мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP (тест-набор «Siemens Healthcare Diagnostics»), С-реактивного белка – СРБ (ИМТЕК, Россия), активности ангиотензин-превращающего фермента – АПФ (тест-набор «Buhlmann Laboratories AG», Германия). Референсные значения исследованных лабораторных показателей в крови обследованных больных представлены в табл. 2.

Описанный спектр лабораторных и инструментальных исследований проводили дважды: при включении в исследование и через 6 мес. Все больные, в том числе с диагностированным кардиосаркоидозом получали терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС) или сочетанную терапию ГКС и цитостатиками по схемам, предложенным действующими клиническими рекомендациями [1].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica Advanced ([http://statsoft.ru/products/STATISTICA\\_Advanced/](http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Advanced/) для малых выборок), достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Референсные значения лабораторных показателей в крови  
Table 2. Reference values for blood test parameters

Показатель	Референсные значения	Возраст, лет
СРБ, мг/л	0,47–1,34	18–60
АПФ, ед. активности (ACE unit)	20–70	18 и старше
sST2, нг/мл	<30	18 и старше
NT-proBNP, пг/мл	≤70	18–35
NT-proBNP, пг/мл	<125	36–75

## Результаты

Из 117 больных хроническим саркоидозом II и III рентгенологических стадий поражение сердца выявлено у 21 пациента (17,9%): у 9 больных группы А и 12 пациентов группы Б, причем только в подгруппах активного альвеолита и прогрессирующего фиброза (табл. 3). У 3 пациентов группы А и у 5 пациентов группы Б отмечались нарушения ритма и проводимости (результаты суточного мониторирования ЭКГ), диффузное некоронарогенное поражение миокарда (результаты ОФЭКТ, МРТ) с непостоянными кардиалгиями, у остальных пациентов констатировали бессимптомное течение кардиопатии, среди которых в основном методами МРТ и ОФЭКТ диагностировали некоронарогенные поражения миокарда.

Эхокардиографические признаки диастолической и систолической дисфункции миокарда отсутствовали у всех обследованных при включении в исследование. Показатели NT-proBNP оставались в пределах нормальных значений у всех больных, достоверное повышение sST2 отмечено у 11 больных саркоидозом с поражением сердца (52,4% от всех пациентов кардиосаркоидозом): у 3 в группе А, 8 в группе Б при первичном обследовании (см. табл. 3).

Через 6 мес признаки поражения сердца сохранились у 3 из 9 больных группы А (у 1 в фазе активного альвеолита, у 2 в фазе прогрессирующего фиброза легких). В группе Б признаки поражения сердца сохранились у 8 из 12 больных (у 3 в фазе активного альвеолита, у 5 в фазе прогрессирующего фиброза легких); табл. 4. Признаки диастолической дисфункции, которые отсутствовали при включении в исследование, выявлены только в старшей возрастной группе у 8 больных из 12, параметры систолической функции были в норме. Исходно

достоверное повышение sST2 зарегистрировано у этих 8 пациентов группы Б до обнаружения ультразвуковых признаков дисфункции, у этих же больных зарегистрирован дальнейший рост сыровоточных значений sST2, а также появление достоверно повышенного NT-proBNP, их максимальные значения были у больных группы Б, в фазе прогрессирующего фиброза легких, но не имевших признаков поражения правых отделов сердца и формирования ЛГ. Полученные результаты были основанием для коррекции терапии с назначением ГКС, реже в комбинации с цитостатиками. В обеих группах у больных со стойкой ремиссией хронического саркоидоза серологические параметры растворимого рецептора и NT-proBNP были в пределах нормы (табл. 5). Через 6 мес sST2 нормализовался у 2/3 больных кардиосаркоидозом в группе А, что сопровождалось купированием кардиалгий, а также некоронарогенных изменений, выявляемых ранее при проведении скинтиграфии, МРТ. В группе Б из 12 больных у 8 отмечено дальнейшее повышение sST2, появилось увеличение NT-proBNP, впервые были выявлены ультразвуковые признаки диастолической дисфункции при сохранной фракции выброса левого желудочка. Данные результаты позволили констатировать у них начальную стадию СН. Полученные данные отличались от значений исследуемых параметров в группе А и в подгруппе больных, имеющих стойкую ремиссию саркоидоза. Статистически достоверной динамики активности АФП отмечено не было, его показатели имели тенденцию к большему повышению у пациентов с поражением сердца в подгруппах активного альвеолита и прогрессирующего фиброза группы А (203,1±45,2 ACE unit) и группы Б (169,3±31,4 ACE unit). Динамическое наблюдение за пациентами в течение 1 года позволило

Таблица 3. Частота поражения сердца в группах обследованных больных саркоидозом (n=117)  
Table 3. Heart disease rate in the groups of surveyed patients with sarcoidosis (n=117)

Фазы хронического саркоидоза	Группа А, 18–35 лет	Группа Б, 36–49 лет
Фаза активного альвеолита	Есть – 3 (15,0%)	Есть – 5 (25,0%)
	Нет – 17 (85,0%)	Нет – 15 (75,0%)
Фаза прогрессирующего фиброза	Есть – 6 (33,3%)	Есть – 7 (36,8%)
	Нет – 12 (66,7%)	Нет – 12 (63,2%)
Фаза ремиссии	Нет – 20 (100%)	Нет – 20 (100%)

**Таблица 4. Динамика частоты поражения сердца в группах обследованных больных саркоидозом в фазах активности (n=117)**  
*Table 4. Dynamics of the heart disease rate in the groups of surveyed patients with sarcoidosis in activity phases (n=117)*

Фазы хронического саркоидоза	Группа А (n=58), пациенты 18–35 лет		Группа Б (n=59), пациенты 36–49 лет	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Фаза активного альвеолита	Есть – 3 (15,0%), нет – 17 (85,0%)	Есть – 1 (5%), нет – 19 (95,0%)	Есть – 5 (25,0%)*, нет – 15 (75,0%)	Есть – 3 (15%)**, нет – 17 (85%)
Фаза прогрессирующего фиброза	Есть – 6 (33,3%), нет – 12 (66,7%)	Есть – 2 (11,1%)*, нет – 16 (88,9%)	Есть – 7 (36,8%)*, нет – 12 (63,2%)	Есть – 5 (26,3%)**, нет – 14 (73,7%)
Фаза ремиссии	Нет – 20 (100%)	Нет – 20 (100%)	Нет – 20 (100%)	Нет – 20 (100%)

\*Нарушение ритма и проводимости.  
 \*\*Признаки диастолической дисфункции по результатам ЭхоКГ.

**Таблица 5. Показатели NT-proBNP, sST2 в группах обследованных лиц (n=157)**  
*Table 5. NT-proBNP, sST2 levels in the groups of surveyed individuals (n=157)*

Фазы хронического саркоидоза	Кардио-саркоидоз	Группа А, пациенты 18–35 лет				Группа А, пациенты 36–49 лет			
		исходно		через 6 мес		исходно		через 6 мес	
		NT-proBNP, пг/мл	ST2R, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST2R, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST2R, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST2R, нг/мл
Фаза активного альвеолита (n=40)	Есть	72,0±8,3	<b>27,9±3,1*</b>	96,0±7,9	24,4±2,3*	90,2±9,7	<b>39,7±1,5*</b>	<b>137,5±8,4*#</b>	<b>45,2±1,5*#</b>
	Нет	67,5±7,4	17,0 ±2,7	93,7±6,7	18,7±1,9	89,5±6,3	19,4±2,7	87,0 ±4,4	21,0 ±1,1
Фаза прогрессирующего фиброза (n=37)	Есть	79,3±6,9	<b>28,4±10,5*</b>	97,1±8,3	<b>39,7±9,1*</b>	99,3±7,7#	<b>37,2±1,6</b>	<b>170,2±9,3*#</b>	<b>49,1±1,4*#</b>
	Нет	80,7±7,1	18,2±1,7	91,4±8,2	19,2±2,0	94,7±7,4	22,4±2,7	95,4±4,3	24,0±2,1
Фаза ремиссии (n=40)		74,1±7,3	14,4±3,1	77,9±6,2	76,1±7,3	88,2±6,5	19,8±1,7	82,1±6,2	21,4±1,9
Контроль (n=40)		52,6±9,4	12,3±4,8	50,5±8,5	52,6±9,4	80,2±8,3	18,6±1,9	54,1±5,9	20,1±2,7

\*Различия внутри группы по наличию/отсутствию кардиосаркоидоза p<0,05. #Различия исходно/через 6 мес p<0,05.

**Таблица 6. Корреляционный анализ результатов sST21 и sST22 в группах обследованных больных кардиосаркоидозом (n=21, p<0,05)**  
*Table 6. Correlation analysis of the sST21 and sST22 measurement results in the groups of surveyed patients with cardiac sarcoidosis (n= 21, p<0.05)*

Показатель	Группа А		Группа Б	
	sST21	sST22	sST21	sST22
Фиброз >20% площади легких (рентгенологически)	0,25	0,31	0,27	0,33
ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции	нд	<b>0,80</b>	нд	<b>0,88</b>
Активность АПФ сыворотки крови	0,27	0,22	0,25	0,20
NT-proBNP1 сыворотки крови	0,23	0,28	0,18	0,21
NT-proBNP2 сыворотки крови	0,46	<b>0,60</b>	0,54	0,71
СРБ сыворотки крови	0,38	0,24	0,32	0,23
АПФ сыворотки крови	0,33	0,29	0,31	0,34

Примечание. sST21, NT-proBNP1 – исходные показатели, sST22, NT-proBNP2 – показатели через 6 мес, нд – недостоверно.

диагностировать развитие хронической СН с сохранной фракцией выброса у 3 пациентов из старшей группы (Б), имевших поражение сердце по результатам сцинтиграфии, МРТ и показавших самые высокие результаты sST22. Следует отметить, что других причин хронической СН, кроме генерализованного хронического саркоидоза, выявлено не было. Течение саркоидоза у

этих пациентов имело персистирующий характер активности, что потребовало проведения сочетанной иммуносупрессивной терапии ГКС и цитостатиками согласно клиническим рекомендациям [1].

С учетом малой выборки были рассчитаны корреляционные взаимоотношения, показавшие потенциальное наличие средних и сильных связей между показате-

лями sST2 и NT-proBNP2 сыворотки крови в группе Б ( $r=0,71$ ), в группе А ( $r=0,60$ ). Самые сильные прямые связи выявлены между ультразвуковыми признаками диастолической дисфункции и sST2 в обеих группах А и Б ( $r=0,80$  и  $r=0,88$  соответственно). Активность АПФ, СРБ крови, выраженность легочного фиброза не продемонстрировали достоверных связей с биомаркерами сердечной дисфункции (табл. 6).

## Обсуждение

Частота поражения сердца у пациентов хроническим, особенно генерализованным саркоидозом составляет 5–18%, вместе с тем риск развития СН в результате кардиосаркоидоза невысок [1, 3, 4, 9]. Однако у пациентов старше 40 лет, по данным многих авторов, отмечается рост заболеваемости саркоидозом, и нередкое наличие у них сочетанной патологии – гипертонической болезни, ИБС, определяет риск развития СН, особенно при активном течении саркоидоза [1, 4, 18, 19]. Диагностика поражения сердца при саркоидозе, его динамическая оценка требуют дальнейшего совершенствования, особенно с учетом отсутствия универсального диагностического маркера. В последние годы появились новые лабораторные показатели, позволяющие выявить функциональные изменения миокарда на ранних стадиях. Одним из них является белок ST2, представленный двумя изоформами: трансмембранной (ST2L), связанной со своим природным лигандом интерлейкином ИЛ-33, и растворимой sST2. Комплекс ИЛ-33/ST2L обладает кардиопротективным действием, в том числе и антифибротическим эффектом, в то время как sST2 наоборот демонстрирует повреждающее действие, являясь своеобразной «ловушкой» для ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца [10]. Установлено, что повышение концентрации sST2 ассоциируются с начальными проявлениями СН [10–12]. Исследуя sST2 у больных с острым повреждением миокарда, J. Lurón отметил его роль как независимого маркера, отражающего обратимость ремоделирования миокарда [13]. В. Dike и соавт. показали прямые сильные корреляции между sST2 и развитием диастолической дисфункции левого желудочка [14].

Источник повышенной продукции sST2 при сердечной недостаточности пока точно не установлен. Некоторые данные указывают на то, что это могут быть не только кардиомиоциты и фибробласты сердца, но и экстракардиальные ткани (легкие, сосудистый эндотелий) [11, 12]. Ряд исследований продемонстрировали, что источниками этого маркера являются не только кардиомиоциты, но и эндотелиоциты, показана возможность значимой легочной продукции sST2 альвеолоцитами второго типа в ответ на нагрузку в экспериментальной модели острого некроза миокарда у пациентов с кардиогенным отеком легких [15, 9].

Учитывая малую выборку пациентов, нам не удалось получить корреляции между активностью АПФ и sST2 крови, отмечена лишь тенденция, показывающая их взаимный рост, что, с нашей точки зрения, в большей

степени соответствовало активности прежде всего легочного поражения в рамках генерализованного саркоидозного процесса, хотя можно предположить, что повышение sST2 отражало выявленную у некоторых пациентов диастолическую дисфункцию (см. табл. 6).

Как видно из представленных результатов и данных других исследователей, определение sST2 не заменяет определение натрийуретического пептида для диагностики СН, но позволяет подойти к интегральной оценке состояния и его прогноза в случае сочетанного поражения легких, сердца, сосудов, что отличает пациентов с кардиосаркоидозом. Уровень sST2 имеет более низкую индивидуальную вариабельность, менее зависим от функции почек и индекса массы тела (основные особенности, которые надо учитывать при оценке NT-proBNP), имеет меньшую биологическую вариабельность, а соответственно, и коэффициент критической разницы [11].

В двух крупных исследованиях MOCA и PARADIGM-HF среди большого числа биомаркеров, изученных у пациентов с острой декомпенсацией СН, sST2 стал лучшим предиктором 1-летней смертности [16], после коррективы по NT-proBNP и высокочувствительному тропонину Т оказался независимым предиктором ухудшения течения СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации, повышение уровня sST2 через 1 месяц наблюдения также было независимо связано с неблагоприятными исходами [17].

Применение исследования sST2 в числе дополнительных методов обследования пациентов с СН в целях стратификации риска обсуждается отечественным сообществом кардиологов, рекомендовано европейским, американским кардиологическими сообществами (ACC/AHA/HFSA, 2013, 2017) [5].

Вышеизложенное послужило поводом для изучения данного маркера у больных с кардиосаркоидозом. Результаты проведенного пилотного исследования позволяют обсуждать sST2 в качестве критерия ранней диагностики поражения и/или дисфункции миокарда у больных саркоидозом в фазах активного альвеолита и прогрессирующего фиброза легких. Как было нами показано, его повышение в крови, возможно, опережает рост NT-proBNP, ультразвуковые изменения. Дальнейшее увеличение sST2 у наших пациентов коррелировало с появлением указанных патологических параметров, что отражает риск поражения сердца у больных саркоидозом. Так, корреляционный анализ в нашем исследовании показал, что у больных как молодого, так и более старшего возраста в активных фазах саркоидоза целесообразно выявление признаков поражения сердца, в том числе клинически бессимптомных. На начальном этапе исследования sST2 был повышен у 17,9% больных, половина из которых не предъявляли кардиологических жалоб и не имели нарушений, выявляемых рутинными методами стандартного обследования. Проявившиеся через 6 мес наблюдения ультразвуковые признаки, повышение NT-proBNP, дальнейший рост sST2 доказали клиническое значение определения

ростового растворимого рецептора как одного из маркеров поражения миокарда у больных активным саркоидозом. Это подтвердили полученные нами убедительные прямые корреляции (см. табл. 6). Важно также отметить, что у пациентов с успешным лечением саркоидоза регистрировали уменьшение уровня sST2, что позволило при сопоставлении с результатами визуализирующих методов выбрать адекватную лечебную тактику. Дальнейшие исследования целесообразно направить в русло изучения влияния начальных стадий фиброза легких и легочной гипертензии на развитие поражения сердца. Возможность прогнозирования негативного развития фиброза на основании динамически растущего плазменного сурфактантного протеина D, как это было показано нами [18], в комплексе с кардиомаркерами позволит выделить группу риска формирования указанных осложнений среди больных хроническим саркоидозом, тем более что показана возможность повышения как sST2, так и NT-proBNP у больных с патологией нижних отделов респираторного тракта [7, 9]. Учитывая синхронность процессов воспаления и прогрессирования в пораженных органах, в том числе легких и сердца, определение концентрации данного маркера у больных саркоидозом может применяться для первичной оценки вовлечения сердца в патологический процесс, а также при мониторинговании течения саркоидозного воспаления с целью принятия решений применения

противовоспалительной терапии, оценки эффективности и длительности лечения.

Таким образом, по результатам впервые проведенного пилотного исследования sST2 у больных саркоидозом показано, что этот маркер возможно рассматривать как один из компонентов лабораторной части диагностического комплекса для определения вовлечения сердца в саркоидозный процесс. Целесообразны дальнейшие исследования для определения места sST2 для ранней диагностики поражения сердца, его прогрессирования, а также риска развития СН у больных саркоидозом.

## Выводы

1. У больных хроническим саркоидозом с поражением сердца в фазах активности, прогрессирования отмечается повышение sST2 в крови, что отражает наличие саркоидозной кардиопатии в комплексной диагностике с применением методов МРТ и/или ОФЭКТ.

2. Определение sST2 в крови можно рекомендовать включить в комплексную диагностику и динамическую оценку течения хронического саркоидоза, протекающего с поражением сердца, а также для пациентов, имеющих коморбидную кардиологическую патологию и риск развития СН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806-33. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833  
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806-33. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
- Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. *J Intern Med*. 2023;293(6):668-80. DOI: 10.1111/joim.13629
- Цветкова О.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О. и др. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией. *Кардиология*. 2020;60(4):151-6. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n712  
Tsvetkova O.A., Abdullaeva G.B., Voronkova O.O. et al. Sarcoidosis With Cardiac Involvement and Monoclonal Gammopathy. *Kardiologiya*. 2020;60(4):151-6 (in Russian).
- Dae-Won Sohn, Jun-Bean Park. Cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2023;109(15):1132-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321379
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Кравченко А.Я. и др. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4530. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4530  
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kravchenko A.Ya. et al. Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4530. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4530 (in Russian).
- Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101  
Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101 (in Russian).
- Pascual-Figal D, Perez-Martinez M, Asensio-Lopez M et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
- Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e250-2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология*. 2017;27(2):250-61. DOI: 10.18093/086930189320173273232503261  
Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases. *Pulmonology*. 2017;27(2):250-61. DOI: 10.18093/086930189320173273232503261 (in Russian).
- Januzzi Jr JL. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):493-500. DOI: 10.1007/s12265-013-9459-y
- Мукинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2019;(4):22-33. DOI: 10.36396/MS.2019.15.4.003  
Muksinova M.D., Narusov O.Yu., Skvortsov A.A. Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure. *Cardiology bulletin*. 2019;(4):22-33. DOI: 10.36396/MS.2019.15.4.003 (in Russian).
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

- Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T., Zbanov I.V., Nikitin I.G. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 (in Russian).
13. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019
  14. Ojji DB, Opie LH et al. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens*. 2013;15(12):899-904. DOI: 10.1111/jch.12205
  15. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *J Am College Cardiol*. 2008;52(25):2166-74. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
  16. Lassus J, Gayat E, Mueller C et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2186-94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228
  17. O'Meara E, Prescott M, Claggett B et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5): e004446. DOI: 10.1161/circheartfailure.117.004446.
  18. Бекетов В.Д., Лебедева М.В., Мухин Н.А. и др. Сурфактантные протеины А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза. *Терапевтический архив*. 2018;3(90):42-6. DOI: 10.26442/terarkh201890342-46  
Beketov V.D., Lebedeva M.V., Mukhin N.A. et al. Clinical significance of the determination of surfactant proteins A and D in assessing the activity of lung sarcoidosis. *Therapeutic archive*. 2018;3(90):42-6. DOI: 10.26442/terarkh201890342-46 (in Russian).
  19. Язев Е.Е., Лебедева М.В., Стрижаков Л.А. и др. Желудочковая экстрасистолия как редкий дебют саркоидоза. *Клиническая медицина*. 2017;95(12):1137-40. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1137-1140  
Yazev E.E., Lebedeva M.V., Strizhakov L.A., Pasha S. et al. Ventricular premature beats as a rare onset of sarcoidosis. *Klin. med*. 2017;95(12):1137-40. DOI: DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1137-1140 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лебедева Марина Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

**Стрижаков Леонид Александрович** – д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «НИИ МТ им. академика Н.Ф. Измерова», проф. каф. Внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Ломоносова», руководитель Центра профпатологии УКБ №3, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: strizhakov76@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2291-6453

**Бекетов Владимир Дмитриевич** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID 0000-0002-6377-0630

**Таранова Марина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mvtaranova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Поступила в редакцию: 12.02.2024

Поступила после рецензирования: 20.02.2024

Принята к публикации: 22.02.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Marina V. Lebedeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

**Leonid A. Strizhakov** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Lomonosov Moscow State University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov. E-mail: strizhakov76@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2291-6453

**Vladimir D. Beketov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID 0000-0002-6377-0630

**Marina V. Taranova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mvtaranova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Received: 12.02.2024

Revised: 20.02.2024

Accepted: 22.02.2024



# Вопросы безопасности антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий

И.И. Резник✉, Я.Г. Божко

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

✉inna-reznik2008@yandex.ru

## Аннотация

В статье рассмотрены вопросы безопасности антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий в свете развития кардиальных и некардиальных побочных эффектов, наличия межлекарственных взаимодействий антиаритмических препаратов в ближнем (с антикоагулянтами) и дальнем круге. Представлены особенности выбора антиаритмической терапии для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий, восстановления синусового ритма, а также контроля частоты сердечных сокращений, освещены аспекты тактики ведения данных больных.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, побочные эффекты, межлекарственные взаимодействия.

**Для цитирования:** Резник И.И., Божко Я.Г. Вопросы безопасности антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 38–43. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00358

## Safety issues of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation

I.I. Reznik✉, Ya.G. Bozhko

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉inna-reznik2008@yandex.ru

## Abstract

The article discusses the safety of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in the light of the development of cardiac and non-cardiac side effects, the presence of drug-drug interactions of antiarrhythmic drugs in the near (with anticoagulants) and far circle. The features of the choice of antiarrhythmic therapy for the prevention of relapses of atrial fibrillation, restoration of sinus rhythm, as well as heart rate control are presented, and aspects of the tactics of managing these patients are highlighted.

**Keywords:** atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, side effects, drug-drug interactions.

**For citation:** Reznik I.I., Bozhko Ya.G. Safety issues of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 38–43 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00358

Есть больные, которым мы не можем помочь, но нет больных, которым мы не могли бы навредить.

*E.C. Lambert*

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности и инвалидизации населения России [1]. В структуре кардиологических заболеваний, несомненно, важная роль отводится нарушениям сердечного ритма, среди которых по распространенности лидирует фибрилляция предсердий (ФП) [2, 3]. Развитие неклапанной ФП связано с ухудшением прогноза и качества жизни большинства пациентов. Сегодня ФП рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска развития инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА): до 20% ишемических инсультов и 17% ТИА возникают вследствие ФП [4].

В последние годы получены убедительные доказательства в пользу контроля ритма при ФП. Данная стратегия приводит к лучшим исходам, чем контроль частоты сердечных сокращений [5], и для ее реализации требуется постоянный прием антиаритмических препаратов (ААП), зачастую даже после применения методов интервенционного лечения нарушений сердечного ритма.

Наиболее распространенным ААП является амиодарон, однако его применение, особенно у пациентов пожилого возраста, существенно ограничивают побочные

эффекты [6]. Кардиальные нежелательные реакции (нарушение атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала QT с риском развития аритмии «torsades de pointes») при применении амиодарона встречаются довольно редко. Наибольшее беспокойство вызывают его некардиальные побочные эффекты, многие из которых обусловлены наличием йода в структуре препарата. Длительный период полувыведения (20–55 дней) и выраженная кумуляция во многих органах (печени, легких, селезенке, жировой ткани) осложняют не только применение препарата, в частности в нагрузочных дозах, но и дальнейший перевод пациента с амиодарона на другой ААП [7]. Серьезные нежелательные реакции, связанные с применением амиодарона, включают в себя микроотложения в эпителии роговицы (встречаются с частотой более 90%), фотосенсибилизацию (25–75%), нарушение функции щитовидной железы (до 24%), гепатотоксичность (повышение печеночных трансаминаз – 15–30%, гепатит и цирроз – 3%), пневмонит вплоть до развития фиброза (1–17%), а также нейропатию/неврит зрительного нерва (1–2%). Более того, при длительном применении амиодарон может вызывать существенное повышение уровня триглицеридов и общего холестерина. У 4–9% пациентов, получающих амиодарон, наблюдается серовато-голубоватое окрашивание отдельных участков кожи, которое

может быть признаком кумуляции препарата. В целом, общая частота возникновения нежелательных реакций на фоне применения амиодарона достигает 70% [6, 8].

Учитывая токсический профиль амиодарона, препарат необходимо назначать в минимальной эффективной дозе, которая у многих пожилых с ФП составляет не более 100 мг/сут. В период лечения требуется осуществлять тщательный мониторинг частоты сердечных сокращений (во избежание развития чрезмерной брадикардии) и ЭКГ-контроль (интервал QT). При длительном лечении необходим регулярный контроль функции щитовидной железы, рентгенологической картины со стороны легких, а также наблюдение у офтальмолога [6, 7]. Функцию щитовидной железы необходимо контролировать до начала лечения, через 1 и 3 мес после начала, а далее через каждые 3–6 мес [9].

Из-за частого возникновения нежелательных явлений при приеме амиодарона нередко возникает необходимость перевода пациента на другой ААП, в частности на препараты I класса по классификации Vaughn Williams [10]. Такая возможность представляется лишь при отсутствии грубой органической (структурной) патологии сердца, под которой понимают острые формы ишемической болезни сердца, постинфарктный кардиосклероз, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса, гипертрофию левого желудочка более 1,4 см, либо наличие полной блокады ножек пучка Гиса [11]. Некоторые из препаратов IA класса (дизопирамид, хинидин) в определенной степени уже утратили свое клиническое значение, в то время как препараты IC класса (пропафенон, этацизин, аллапинин) заслуживают особого рассмотрения [12]. На сегодняшний день наибольшей доказательной базой обладает пропафенон (Пропанорм), в связи с чем он представлен в европейских клинических рекомендациях по ведению ФП, в то время как аллапинин и этацизин присутствуют только в отечественных рекомендациях [13].

Являясь классическим блокатором быстрых натриевых каналов, пропанорм также обладает дополнительными свойствами  $\beta$ -адреноблокатора ( $\beta$ -АБ), что, несомненно, усиливает его антиаритмическую активность. Интересны результаты исследования ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, включившего 388 пациентов с ФП продолжительностью менее года без структурной патологии сердца [14]. В исследовании была проведена оценка эффективности и времени восстановления синусового ритма при внутривенном болюсном введении амиодарона или пропанорма. Оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность, однако восстановление синусового ритма быстрее достигалось в группе пропанорма (среднее время 22 мин), нежели в группе амиодарона (110 мин). В целом пропанорм оказывает выраженное антиаритмическое действие уже в первые несколько часов от начала введения, в то время как амиодарон – ко вторым суткам. Учитывая полученные в исследовании данные, а также токсический профиль амиодарона, последний не должен рассматриваться в

Рис. 1. Эффективность ААП для профилактики рецидивов ФП.  
Fig. 1. Efficacy of antiarrhythmic drugs for prevention of AF recurrence.

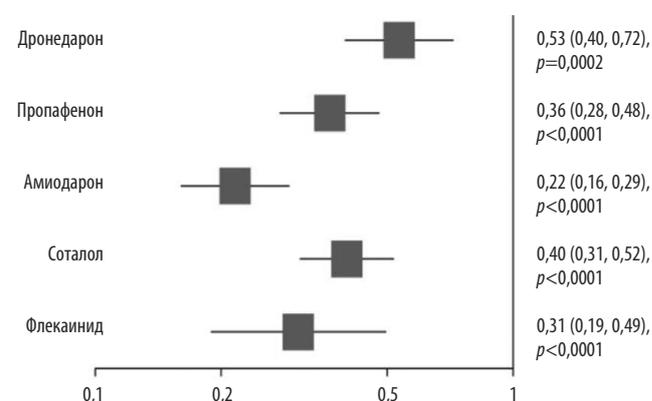
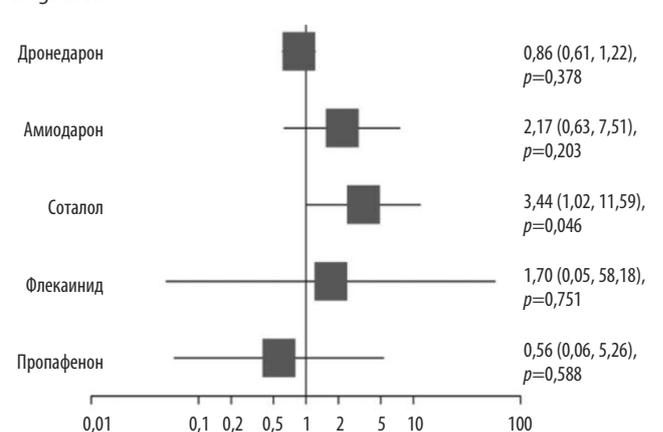


Рис. 2. Общая смертность пациентов с ФП в зависимости от применяемого ААП.  
Fig. 2. Overall mortality of patients with AF depending on the antiarrhythmic drugs used.

качестве препарата 1-й линии для неотложной терапии у пациентов без выраженных структурных изменений сердца с недавно возникшей ФП.



качестве препарата 1-й линии для неотложной терапии у пациентов без выраженных структурных изменений сердца с недавно возникшей ФП.

Следует добавить, что пропанорм, продемонстрировавший высокую эффективность в восстановлении ритма при ФП, является единственным препаратом с возможностью применения в режиме «таблетка в кармане» для купирования пароксизмов аритмии в домашних условиях [15].

Не менее важной задачей, помимо купирования пароксизмов ФП, является предупреждение рецидивирования аритмии, удержание синусового ритма. Согласно рекомендациям ESC 2020 г. по диагностике и лечению пациентов с ФП для удержания синусового ритма с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A могут использоваться амиодарон, пропафенон и соталол [13].

На рисунках представлены данные по эффективности ААП для профилактики рецидивов ФП (рис. 1), а также общей смертности пациентов с ФП в зависимости от применяемого ААП (рис. 2) [16].

Как видно из представленных данных, на первом месте по эффективности оказался амиодарон, однако в

Проаритмические эффекты антиаритмических препаратов <i>Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs</i>		
Препарат	Риск ухудшения реципрокной тахикардии	Риск тахикардии torsades de pointes
<i>Класс IA</i>		
Хинидин	++	++
Прокаинамид	++	++
Дизопирамид	++	++
<i>Класс IB</i>		
Лидокаин	+	0
Мексилетин	+	0
Фенитоин	+	0
<i>Класс IC</i>		
Флекаинид	+++	0
Пропафенон	+++	0
Морицизин (этмозин)	+++	+
<i>Класс III</i>		
Амиодарон	+	+
Соталол	+	+++
Ибутилид	+	+++
Дофетилид	+	+++

плане безопасности наилучший профиль продемонстрировал пропафенон. Наиболее неблагоприятным оказалось применение соталолола. Это обусловлено тем, что препарат способен значительно удлинять интервал QT, причем в большей степени, чем амиодарон (см. таблицу).

В результате резко возрастает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии «torsades de pointes» [17].

Как антиаритмический препарат соталол является неселективным  $\beta$ -АБ и в относительно высоких дозах – блокатором калиевых каналов. Он может применяться при желудочковых и суправентрикулярных тахикардиях, в том числе у пациентов с коронарной болезнью сердца [17, 18]. Соталол в суточной дозе до 160 мг проявляет себя как  $\beta$ -АБ и, соответственно, может использоваться для контроля частоты сердечных сокращений при ФП. Дозы соталолола более 160 мг, а именно 240–320 мг, назначаются для контроля ритма, однако именно в таком режиме дозирования наиболее выражены проаритмические свойства препарата. В связи с этим соталол в терапии пациентов с постинфарктным кардиосклерозом должен назначаться в дозе не более 160 мг/сут, а ХСН с низкой фракцией выброса (менее 40%) является противопоказанием к его использованию. Лечение соталолом следует начинать в условиях стационара под контролем гемодинамических эффектов и продолжительности интервала QT на электрокардиографии (ЭКГ). Особенно тщательный мониторинг требуется пациентам с низкой массой тела или нарушением функции почек. В частности, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин доза соталолола должна быть снижена на четверть, и наполовину (!) – при СКФ менее 30 мл/мин. Поскольку препарат не метаболизируется в печени (ме-

нее 1%) и не влияет на активность изоферментов цитохрома P450, то он практически не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими лекарственными средствами. Однако следует избегать одновременного применения соталолола с другими препаратами, удлиняющими интервал QT: макролидами (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин), противогрибковыми препаратами (кетконазол, интраконазол), нейрореплетиками (аминазин, галоперидол, дроперидол), антидепрессантами (имипрамин, флуоксетин, праоксетин) и др. [18].

**Межлекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов в ближнем круге** в первую очередь касаются антикоагулянтов. Известно, что амиодарон метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 и др.), что обуславливает высокий риск лекарственных взаимодействий при его применении, среди которых наиболее опасным является взаимодействие с прямым оральным антикоагулянтом варфарином [19, 20]. Это обусловлено взаимодействием препаратов через несколько подсемейств системы цитохрома P450 (CYP 2D6 и 3A4). Одновременное применение данных препаратов сопряжено с повышенным риском кровотечений. Не случайно существует установка, что если амиодарон неизбежен, то лучше назначить прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) [20]. В отличие от амиодарона, пропанорм значительно меньше взаимодействует с варфарином, и в данной ситуации не требуется поиск альтернативных решений при проведении антикоагулянтной терапии, а лишь тщательный МНО-мониторинг. В отношении взаимодействия названных ААП с ПОАК также следует отметить значительно лучшие позиции пропанорма: он не взаимодействует ни с одним

из антикоагулянтов данной группы, в то время как амиодарон усиливает действие дабигатрана и незначительно влияет на метаболизм ривароксабана и апиксабана [21].

Необходимо добавить, что всасывание и элиминацию ПОАК в основном обеспечивает семейство мембранных транспортных белков – Р-гликопротеинов (P-gp), локализованных на мембранах энтероцитов, в почках, печени и других органах. Изменение функции P-gp под влиянием ингибиторов или индукторов может повлиять на плазменную и внутриклеточную концентрацию лекарственных препаратов, их биодоступность, всасывание в кишечнике или почечную элиминацию. В этой же системе частично метаболизируются уже упомянутые ААП – амиодарон и пропанорм. Оба препарата способны ингибировать метаболизм ПОАК, в результате чего концентрация последних увеличивается. Однако амиодарон в этой ситуации проявляет себя как сильный ингибитор, а пропанорм – слабый, поэтому применение пропанорма несомненно более безопасно [21].

При осуществлении контроля частоты сердечных сокращений используются, как известно, β-АБ, дигоксин, верапамил и дилтиазем. Верапамил может увеличивать антикоагулянтный эффект дабигатрана на 12–180% (!), а дилтиазем способен изменять метаболизм апикса-

бана, в результате чего антикоагулянтная активность последнего возрастает до 53%. Поэтому при назначении верапамила с целью контроля частоты сердечных сокращений при ФП в качестве антикоагулянта не следует рассматривать дабигатран, а в ситуации с дилтиаземом нежелателен апиаксабан [23].

Дигоксин метаболизируется как через систему изоферментов цитохрома Р450 (преимущественно СYP 3A4), так и через гликопротеин Р. В обоих случаях дигоксин является субстратом, а амиодарон ингибитором. Поэтому при совместном назначении этих препаратов существенно увеличивается риск дигиталисной интоксикации, в связи с чем доза дигоксина должна быть снижена не менее чем в 2 раза (вплоть до полной отмены!) [24].

Заслуживают внимания **межлекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов в дальнем круге**. Амиодарон, являясь сильным ингибитором в подсемействе 3A4 цитохрома Р450, замедляет метаболизм таких субстратов данной системы, как симвастатин и аторвастатин. При этом существенно возрастает риск развития миопатий, вплоть до развития рабдомиолиза. В этой ситуации необходимо помнить, что более безопасным с точки зрения межлекарственных взаимодействий является назначение розувастатина

**Помогает  
восстановить и сохранить  
синусовый ритм сердца!**



## ПРОПАНОРМ® (ПРОПАФЕНОН)

- Препарат выбора для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов без выраженных органических изменений сердца<sup>1,2</sup>
- Единственный антиаритмик в РФ, разрешенный к применению для самостоятельного купирования аритмий\* (стратегия «таблетка в кармане»)<sup>1-3</sup>, позволяет самостоятельно купировать пароксизм в домашних условиях\*\*



[www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

[www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

\* МНН пропafenон.

\*\* При первом приеме необходимо принимать препарат под контролем врача.

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий.

Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2017, 2020.

3. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС»,

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.

Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru

или питавастатина, которые не метаболизируются через подсемейство CYP 3A4. Кроме того, в период лечения амиодароном не рекомендуется употребление грейпфрутового сока, так как последний может на 50% повышать площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) у данного препарата [24, 25].

В целом межлекарственные взаимодействия амиодарона реализуются через множество подсемейств цитохрома P450. Через подсемейство CYP 1A2 амиодарон замедляет метаболизм кофеина, парацетамола, теофиллина; подсемейство CYP 2C9 фигурирует во взаимодействии амиодарона с некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами, сартанами и петлевыми диуретиками (торасемид), а CYP 2D6 – с  $\beta$ -АБ, антидепрессантами и ненаркотическими анальгетиками (трамадол). Наконец, через уже названное подсемейство CYP 3A4 амиодарон замедляет метаболизм макролидов, бензодиазепиновых анксиолитиков, стероидных гормонов, а также  $\beta$ 2-адреномиметиков, увеличивая риск возникновения побочных эффектов при их применении [24, 26].

Пропанорм характеризуется значительно меньшим спектром межлекарственных взаимодействий в дальнейшем круге в сравнении с амиодароном [24, 26].

## Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что вопреки укоренившейся стратегии начала антиаритмической терапии при ФП с амиодарона, в случае отсутствия выраженной структурной патологии сердца следует отдавать предпочтение препарату IC класса пропанорму, который применяют не только для купирования пароксизмов аритмии, но и в целях удержания синусового ритма. Пропанорм отличается быстрым наступлением эффекта при внутривенном введении, а также возможностью купирования пароксизма ФП в домашних условиях (стратегия «таблетка в кармане»). При этом имеется более низкий риск межлекарственных взаимодействий пропанорма через систему цитохрома P450 и транспортного белка Р-гликопротеина в сравнении с амиодароном. Это позволяет длительно принимать данный препарат с минимальным риском изменения его клинических свойств при сопутствующей терапии антикоагулянтами. В отличие от амиодарона и соталола, пропанорм не удлиняет интервал QT, в связи с чем существенно снижается опасность проаритмического действия, в первую очередь «пируэтной» тахикардии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98-103. DOI: 10.17116/jnevro201811808198  
Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(8):98-103. DOI: 10.17116/jnevro201811808198 (in Russian).
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):28-292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Божко Я.Г., Архипов М.В., Молодых С.В. Особенности ведения пациентов с дисфункцией синусового узла неишемического генеза: в фокусе синдром тахикардической. *Уральский медицинский журнал*. 2019;7(175):17-27.  
Bozhko Ya.G., Arkhipov M.V., Molodykh S.V. Features of the management of patients with sinus node dysfunction of non-ischemic origin: tachy-bradycardia syndrome in focus. *Ural Medical Journal*. 2019;7(175):17-27. DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.08 (in Russian).
- Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):105-16. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.07.002
- Krehhof P, Camm AJ, Goette A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
- Гайсёнок О.В. Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(6):823-7. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-6-823-827  
Gaisenok O.V. The use of amiodarone in clinical practice: the problem of side effects. *Rational Pharmacother Card*. 2010;6(6):823-7. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-6-823-827 (in Russian).
- Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Методическое пособие. Под ред. Е.И. Чазова, И.И. Дедова. М.: Прототип, 2005.  
Cardiac and endocrine aspects of the use of amiodarone in the modern practice of treating cardiac arrhythmias. Manual. Eds. E.I. Chazov, I.I. Dedov. Moscow: Prototip, 2005 (in Russian).
- You HS, Yoon JH, Cho SB et al. Amiodarone-Induced Multi-Systemic Toxicity Involving the Liver, Lungs, Thyroid, and Eyes: A Case Report. *Front Cardiovasc Med*. 2022;28:9:839441. DOI: 10.3389/fcvm.2022.839441
- Mikosch P. Thyroid and treatment with amiodarone diagnosis, therapy and clinical management. *Wien Med Wochenschr*. 2008; 158(1-2):29-35. DOI: 10.1007/s10354-007-0475-x
- Lei M, Wu L, Terrar DA et al. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*. 2018;138(17):1879-96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455
- McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med*. 2003; 139(12):1018-33. DOI: 10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00012
- Kapustnick Yu, Lutsenko R, Sydorenko A. Combined pharmacological therapy including several antiarrhythmic agents for treatment of different disorders of cardiac rhythm. *Georgian Med News*. 2021;(315):85-93.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres Net et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701  
Hindricks G, Potpara T, Dagres Net et al. ESC 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation, developed jointly with the European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701 (in Russian).
- 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):81-6.  
Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. Comparison of the effectiveness of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone during pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6.

- and amiodarone during pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 (in Russian).
15. Capucci A. Pill in the Pocket: A Safe and Useful Antiarrhythmic Strategy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(12):1521-2. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.11.001
  16. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-45. DOI: 10.1093/europace/euq450
  17. Somberg J, Molnar J. Sotalol versus Amiodarone in Treatment of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016;8(5):1359. DOI: 10.4022/jafib.1359
  18. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: An important new antiarrhythmic. *Am Heart J*. 1999;137(3):388-409. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70484-9
  19. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138:103-41. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
  20. Herink MC, Zhuo YF, Williams CD et al. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs). *Drugs*. 2019;79(15):625-34. DOI: 10.1007/s40265-019-01183-0
  21. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of nonvitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(12):1445-61. DOI: 10.1080/17425255.2016.1225037
  22. Mendell J, Zahir H, Ridout G et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs (amiodarone, digoxin, quinidine, atorvastatin and verapamil) involving P-glycoprotein (P-gp), an efflux transporter, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:E1510. DOI: 10.1016/S0735-1097(11)61510-6
  23. Konieczny K, Dorian P. Clinically Important Drug-Drug Interactions Between Antiarrhythmic Drugs and Anticoagulants. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2019;10(3):3552-9. DOI: 10.19102/icrm.2019.100304
  24. Mar PL, Horbal P, Chung et al MK. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):e007955. DOI:10.1161/CIRCEP.121.007955
  25. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewal S et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731-2an. DOI: 10.1093/europace/eux373
  26. Sr DH, Nandkeolyar S, Lan H et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(6):549-58. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Резник Инна Ильинична** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО УГМУ.  
E-mail: inna-reznik2008@yandex.ru

**Божко Яков Григорьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО УГМУ.  
E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

Поступила в редакцию: 12.02.2024

Поступила после рецензирования: 14.02.2024

Принята к публикации: 15.02.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Inna I. Reznik** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: inna-reznik2008@yandex.ru

**Yakov G. Bozhko** – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

Received: 12.02.2024

Revised: 14.02.2024

Accepted: 15.02.2024



Оригинальная статья

# Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме в Республике Саха (Якутия)

А.В. Данилов, А.Н. Аргунова✉, Ю.А. Соловьева

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

✉agrafena888@mail.ru

## Аннотация

В Республике Саха (Якутия) в период с 2001 по 2020 г. регистрируется рост заболеваемости бронхиальной астмой с 4,1 до 12,5 на 100 тыс. населения. Учитывая то, что в настоящее время одним из наиболее эффективных современных методов лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также отсутствие исследований по данной проблеме в якутской популяции, наша работа представляется актуальной. Цель настоящего исследования – оценка эффективности лечения ГИБП пациентов с ТБА в якутской популяции. В исследование вошли 17 пациентов, страдающих ТБА. Оценивали эффективность следующих ГИБП: у 5 пациентов – анти-интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-13-препарата, у 6 – анти-ИЛ-5-препарата, у 6 – анти-иммуноглобулин Е-препарата. Эффективность лечения оценивалась по тесту оценки контроля симптомов АСQ-5, количеству обострений за предшествующие 12 мес терапии ГИБП, уровню иммуноглобулина Е, абсолютного количества эозинофилов, показателей функции внешнего дыхания, потребности пациентов в дополнительной терапии бронхиальной астмы. Перед инициацией у 8 (47,10%) пациентов были выявлены обострения с обращением за медицинской помощью, 2 пациента госпитализированы в пульмонологическое отделение, через 6 и 12 мес обострений и госпитализаций в специализированные стационары не было зарегистрировано. При применении ГИБП в течение 12 мес снижалась потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах. ТБА оказывает существенное воздействие на качество жизни пациентов и является финансово затратной как для пациентов, так и для здравоохранения.

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, Т2-астма, генно-инженерная биологическая терапия, интерлейкины, иммуноглобулин Е.

**Для цитирования:** Данилов А.В., Аргунова А.Н., Соловьева Ю.А. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме в Республике Саха (Якутия). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 44–47. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00359

Original article

## Experience in the use of genetically engineered biological drugs for severe bronchial asthma in the Republic of Sakha (Yakutia)

Aleksey V. Danilov, Agrafena N. Argunova✉, Yulia A. Solovyeva

Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

✉agrafena888@mail.ru

## Abstract

In the Republic of Sakha (Yakutia), from 2001 to 2020, the incidence of asthma is increasing from 4.1 per 1000 population to 12.5 per 1000 population. Considering that currently one of the most effective modern methods of treating severe asthma is genetic engineering biological therapy, research on biologically active medications, as well as the lack of research on this problem in the Yakut population, our work seems relevant. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of treatment with genetic engineering biological drugs (GEBD) in patients with severe asthma in the Yakut population. The study included 17 patients suffering from severe asthma. In 5 patients with severe asthma, the effectiveness of the following GEBD was assessed: anti IL-4, IL-13 drug, in 6 patients – anti IL-5 drug, in 6 patients – anti IgE drug. The effectiveness of treatment was assessed using the ACQ-5 symptom control test, the number of exacerbations over the previous 12 months of asthma therapy, IgE levels, the absolute number of eosinophils, indicators of external respiratory function, and the need of patients for additional asthma therapy. Before initiation, 8 (47.10%) patients had exacerbations and sought medical help; 2 patients were hospitalized in the pulmonology department; after 6 and 12 months, no exacerbations or hospitalizations in specialized hospitals were registered. When using a GEBD for 12 months, the need for inhaled corticosteroids decreased in micrograms/day. Thus, treatment of severe asthma in the Yakut population with GEBD makes it possible to achieve control over its symptoms, reduce the risk of severe exacerbations and the number of hospitalizations, and prevent side effects from high doses of standard therapy.

**Keywords:** genetic engineering biological drugs, severe asthma, T2 inflammation, T2 asthma, genetic engineering biological therapy, interleukin, immunoglobulin E.

**For citation:** Danilov A.V., Argunova A.N., Soloveva Yu.A. Experience in the use of genetically engineered biological drugs for severe bronchial asthma in the Republic of Sakha (Yakutia). *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 44–47 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00359

## Актуальность

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА), согласно стратификации тяжести, предложенной в Глобальной страте-

гии GINA (The Global Initiative for Asthma) [1], – бронхиальная астма (БА), которая поддается контролю только терапии 4–5-й ступени по GINA, подразумевающей при-

менение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБА) или прием системных глюкокортикостероидов (ГКС) [2, 3]. В настоящее время ТБА представляет собой актуальную проблему в медицинской науке ввиду стойкой тенденции к увеличению числа пациентов, у которых не удается добиться контроля БА на фоне терапии ИГКС+ДДБА, а также пациентов, требующих неотложной медицинской помощи и госпитализации в связи с тяжелым течением заболевания. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [3]. В Республике Саха (Якутия) с 2001 по 2020 г. (за 20 лет) произошел рост заболеваемости БА с 0,041 до 0,125 на 100 тыс. населения. Однако смертность от БА имеет тенденцию к снижению – с 2008 по 2019 г. (за 12 лет) с 2,4 до 0,3 на 100 тыс. населения – вследствие улучшения диагностики, контроля, бесплатного обеспечения больных базисными препаратами [4, 5]. Однако, несмотря на улучшение показателей смертности, лечение ТБА является экономически затратным как для пациента, так и для здравоохранения и существенно влияет на качество жизни пациентов.

В настоящее время одним из наиболее эффективных современных методов лечения ТБА является генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ). Принцип действия генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лежит в блокировании интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13) и иммуноглобулина E (IgE), которые участвуют в формировании каскада аллергических реакций, что приводит к заметному уменьшению клинических проявлений БА и улучшению качества жизни пациентов. ГИБТ показана для терапии ТБА с Т2-воспалением. Различают БА, обусловленную воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанную с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Т2-астма – это эозинофильный и/или аллергический фенотип. Воспаление при Т2-астме обусловлено активностью цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов) – это ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, играющие основную роль в развитии Т2-астмы [6–8].

Исследования, посвященные эффективности лечения БА в якутской популяции, до настоящего времени не проводились. Данное заболевание представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, особенно в уникальных географических условиях и суровом климате Якутии. В связи с этим настоящее исследование представляется актуальным. Изучение этих аспектов может значительно расширить наши знания о БА и способствовать разработке более эффективных методов диагностики и лечения этого заболевания в якутской популяции.

**Цель** – оценить эффективность лечения ГИБП пациентов с ТБА в якутской популяции.

## Материалы и методы

В исследование вошли 17 пациентов, страдающих ТБА. Средний возраст исследуемых составил 49,5 года; жен-

щин 13 (76,5%), мужчин 4 (23,5%). У 5 пациентов оценивали эффективность анти-ИЛ-4, ИЛ-13-препарата, у 6 – анти-ИЛ-5-препарата, у 6 – анти-IgE-препарата.

Все пациенты прошли стандартные клинико-лабораторные обследования, проведена дифференциальная диагностика трудноконтролируемой БА и ТБА, исключены из исследования пациенты с не Т2-типом воспаления, осуществлен контроль концентрации IgE, эозинофилов в абсолютном количестве, показателей функции внешнего дыхания – ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха, жизненная емкость легких, индекс Тиффно, мгновенная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких), концентрации С-реактивного белка, мочевины, активности трансаминаз в сыворотке крови, проведены паразитологические исследования, исследованы сопутствующая атопия и коморбидная патология.

Эффективность лечения оценивалась по тесту оценки контроля симптомов АСQ-5 [2] (общий индекс по опроснику АСQ-5 может варьировать от 0 – полностью контролируемая астма – до 6 – абсолютно неконтролируемая астма), количеству обострений за предшествующие 12 мес терапии ГИБП, уровню IgE, абсолютного количества эозинофилов, показателей ФВД, потребности пациентов в дополнительной терапии БА (табл. 1). Средний суммарный балл по шкале АСQ-5 составил 3,5±1,25 балла, у всех пациентов из группы исследования было диагностировано неконтролируемое течение БА. Целевыми показателями эффективности терапии считались достижение ремиссии, уменьшение частоты обострений и клинических проявлений, обращений за медицинской помощью в специализированные стационары. Ремиссию ставили при отсутствии обострений и клинических проявлений в течение последовательных 6 мес.

## Результаты

У пациентов с ТБА диагностированы сопутствующие атопии: полипозный риносинусит у 5 (29,4%) пациентов, у 12 (70,6%) – аллергический ринит, у 3 – (17,6%) атопический дерматит, у 3 (17,6%) – поллиноз, а также коморбидные состояния: ожирение у 2 (11,8%) пациентов. Данные сопутствующие атопии приводили к ухудшению течения БА, негативно влияли на прогноз заболевания и качество жизни пациентов. Через 3 мес после начала терапии по результатам теста АСQ-5 отмечается улучшение показателей в среднем до 2,4±1,25 балла, через 6 мес – 1,2±0,75 балла, через 12 мес – 0,25±0,75 балла (см. табл. 1). Данный анализ говорит о достижении контроля БА. До начала терапии показатели общего IgE были в среднем 835 МЕ/мл, через 6 мес – 743 МЕ/мл, через 12 мес отмечается снижение показателей в среднем до 554,5 МЕ/мл. Абсолютное количество эозинофилов в периферической крови перед началом терапии в среднем было 803,5 клеток/мкл, через 6 мес – 566 клеток/мкл, через 12 мес – снижение показателей в среднем до 417 клеток/мкл. ФВД, в частности показатели ОФВ<sub>1</sub> пе-

**Таблица 1. Характеристика пациентов, получавших ГИБП на протяжении 12 мес (n=17)**  
*Table 1. Characteristics of patients receiving GEBA for 12 months (n=17)*

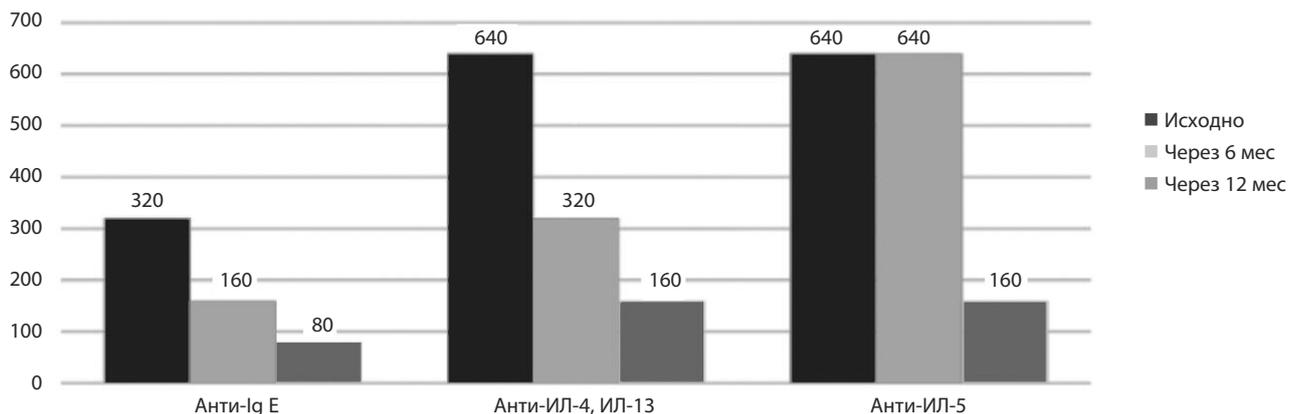
Признак	При инициации терапии (n=17)	Через 12 мес терапии ГИБП (n=17)
Обострения БА, потребовавшие госпитализации, за предшествующие 12 мес, n (%)	8 (47,1)	0
Оценка контроля симптомов по ACQ-5-тесту, М	3,5	0,25
Общий IgE, МЕ/мл, М	835	554,5
Абсолютное количество эозинофилов, клеток/мкл, М	803,5	417
ОФВ <sub>1</sub> <70% от должных величин, n (%)	17 (100)	3 (17,6)

**Таблица 2. Характеристика пациентов, получавших ГИБП на протяжении 12 мес (n=17), продолжение**  
*Table 2. Characteristics of patients receiving GEBA for 12 months (n=17), continued*

Признак	При инициации терапии	Через 12 мес терапии ГИБП
Терапия БА:		
• комбинированные препараты (ДДБА/ИГКС), n (%)	17 (100)	17 (100)
• доза ИГКС (по будесониду), мкг/сут, М	320	160
• применение антилейкотриеновых препаратов, n (%)	12 (70,6)	3 (17,6)
• системные ГКС более 2 раз в год, n (%)	10 (58,8%)	0

**Динамика дозы ИГКС (мкг) на фоне терапии ГИБП (n=17).**

*Dynamic changes in the inhaled corticosteroid dosage (µg) associated with GEBA therapy (n=17).*



ред началом терапии, ниже 70% была зарегистрирована у 17 (100%) пациентов, через 6 мес – у 7 (41%) пациентов, через 12 мес – у 3 (17,6%) пациентов. По данным нашего исследования, ГИБТ значительно улучшила лабораторные и инструментальные показатели пациентов. Перед инициацией у 8 (47,10%) пациентов были выявлены обострения БА с обращением за медицинской помощью, 2 пациента госпитализированы в пульмонологическое отделение с тяжелым обострением ТБА, через 6 и 12 мес обострений и госпитализаций в специализированные стационары не было зарегистрировано. На момент начала терапии ГИБП системные ГКС получали 10 (58,8%) пациентов (табл. 2), через 12 мес под строгим контролем постепенно снижали дозировки до полной отмены у 10 пациентов. Таким образом, высокая эффективность ГИБТ дала возможность отменить системные ГКС. За весь период наблюдения на фоне лечения ГИБП ни одному пациенту системные ГКС не были назначены de novo.

Потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБА) при удушьях – исходно у 17 (100%) пациен-

тов, через 6 мес – 5 пациентов, через 12 мес – 2 пациента использовали по потребности КДБА (см. табл. 2).

При применении ГИБП в течение 12 мес снижалась потребность в ИГКС: при анти-IgE-препарате перед началом терапии – в среднем 320 мкг/сут, через 6 мес – 160 мкг/сут, через 12 мес – 80 мкг/сут; на анти-ИЛ-4, ИЛ-13-препарате исходно в среднем 640 мкг/сут, через 6 мес – 320 мкг/сут, через 12 мес – 160 мкг/сут; на анти-ИЛ-5-препарате исходно в среднем 640 мкг/сут, через 6 мес – без изменений, через 12 мес – 160 мкг/сут (см. рисунок).

ГИБП приводят к уменьшению воспаления в нижних дыхательных путях, следовательно, к значимому сокращению обострений ТБА, госпитализаций в специализированные стационары, улучшению ФВД, уменьшению и отказу от системных ГКС, способствуют достижению контроля БА и улучшению качества жизни пациента.

**Заключение**

ТБА оказывает существенное воздействие на качество жизни пациентов и финансово затратна как для паци-

ентов, так и для здравоохранения. Применение биологических препаратов в терапии ТБА в якутской популяции позволяет контролировать ее симптомы, снизить риск тяжелых обострений и госпитализаций, а также предотвратить побочные эффекты от высоких доз стандартной терапии. У пациентов с тяжелой неконтролируемой атопической БА применение группы ингибиторов белковых препаратов (ГИБП), которые модифицируют течение болезни, позволяет уменьшить объем противо-

воспалительной терапии и употребления системных ГКС. По нашим данным, наблюдения за применением ГИБП показывают, что достигнутый контроль симптомов БА сохраняется, уменьшается потребность в использовании КДБА и доз базисных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <http://ginasthma.org> (accessed 06.06.2021).
2. Зайцева С.В., Томилова А.Ю., Зайцева О.В. и др. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460-8. DOI: 10.15690/pf.v18i6.2325  
Zaitseva S.V., Tomilova A.Yu., Zaitseva O.V. et al. Experience in the use of genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma in children. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):460-8. DOI: 10.15690/pf.v18i6.2325 (in Russian).
3. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М., 2021. Режим доступа: <http://www.spulmo.ru/>  
Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Bronchial asthma. Moscow, 2021. Available at: <http://www.spulmo.ru/> (in Russian).
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2022 году». Режим доступа: <https://14.rosпотребнадзор.ru/content/1344/163281/>  
State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2022." Available at: <https://14.rosпотребнадзор.ru/content/1344/163281/> (in Russian).
5. Иванова О.Н., Петрова П.Г. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей в Республике Саха (Якутия). *Вестник СВФУ*. 2013;(1):96-9.  
Ivanova O.N., Petrova P.G. Epidemiology of bronchial asthma in children in the Republic of Sakha (Yakutia). *NEFU Bulletin*. 2013;(1):96-9 (in Russian).
6. Авдеев А.С., Волкова В.О., Демко Д.И. и др. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах российской федерации. от эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):119-23.  
Avdeev A.S., Volkova V.O., Demko D.I. et al. Organization of care for patients with severe bronchial asthma in various regions of the Russian Federation. from endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy. *Therapeutic archive*. 2020;92(2):119-23 (in Russian).
7. Платонова Н.С. Аллергопатология у народностей Крайнего Севера. Особенности аллергенного профиля, структуры аллергопатологии и клинических проявлений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Якутск, 2001.  
Platonova N.S. Allergopathology among the peoples of the Far North. Features of the allergen profile, the structure of allergopathology and clinical manifestations. Author's abstract. dis. ... dr. sci. (med.). Yakutsk, 2001 (in Russian).
8. Sumi T et al. Successful management of severe bronchial asthma exacerbated by anti-PD-L1 treatment: A report of two cases. *Respirology Case Reports*. 2021;9(11).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Данилов Алексей Владимирович** – ассистент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», врач-пульмонолог клиники «Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова». E-mail: [alvldan@mail.ru](mailto:alvldan@mail.ru)

**Аргунова Аграфена Николаевна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова». E-mail: [agrafena888@mail.ru](mailto:agrafena888@mail.ru)

**Соловьева Юлия Алексеевна** – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова». E-mail: [md.pop@mail.ru](mailto:md.pop@mail.ru)

Поступила в редакцию: 07.02.2024

Поступила после рецензирования: 09.02.2024

Принята к публикации: 15.02.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Aleksey V. Danilov** – Assistant, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [alvldan@mail.ru](mailto:alvldan@mail.ru)

**Agrafena N. Argunova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [agrafena888@mail.ru](mailto:agrafena888@mail.ru)

**Yulia A. Solovyeva** – Senior Lecturer, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [md.pop@mail.ru](mailto:md.pop@mail.ru)

Received: 07.02.2024

Revised: 09.02.2024

Accepted: 15.02.2024



Обзор

# Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты

Д.И. Трухан✉

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

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

В настоящее время важным составляющим рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, но в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. Однако длительное применение ИПП связано с многочисленными побочными эффектами и подробно рассмотреть их все в рамках одного обзора не представляется возможным. В рамках данного обзора рассмотрены наиболее вероятные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. Связь длительного приема ИПП с развитием этих побочных эффектов не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, вероятные побочные эффекты, инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), остеопороз, перелом бедра, перелом позвоночника, перелом запястья, острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, нефролитиаз.

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 48–56. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00360

Review

## Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Moscow, Russia

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Currently, an important component of rational pharmacotherapy is drug safety. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the connections between PPIs and a number of diseases/conditions, but in the domestic literature there are no reviews on the safety of PPIs during long-term use. A search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to November 15, 2023. However, long-term use of PPIs is associated with numerous side effects, and it is not possible to discuss all of them in detail in one review. This review examines the most likely side effects associated with long-term PPI therapy: the development of infections, increased risk of fractures and kidney pathology. The association of long-term use of PPIs with the development of these side effects is not denied or questioned in recent reviews.

**Keywords:** proton pump inhibitors, drug safety, probable side effects, *Clostridium difficile* infection, community-acquired pneumonia, novel coronavirus infection (COVID-19), osteoporosis, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, terminal stage renal failure, nephrolithiasis.

**For citation:** Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 48–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00360

В настоящее время важными составляющими рациональной фармакотерапии являются мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность [1, 2]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится причина, непосред-

ственно связанная с вопросами лекарственной безопасности, – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [2, 3].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кисло-

тозависимых заболеваний [4, 5]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [6]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [5], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний [7–10], но в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023.

К наиболее распространенным побочным эффектам ИПП относятся гастроэнтерологические (диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм) и головная боль [11]. Однако длительное применение ИПП связано с многочисленными побочными эффектами [12] и подробно рассмотреть их все в рамках одного обзора не представляется возможным. Рассмотрим наиболее вероятные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП.

## Инфекции

Длительное применение ИПП связано с увеличением заболеваемости такими инфекциями, как инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония (ВП) и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Использование ИПП негативно влияет на микробиоту кишечника, которая необходима для уменьшения роста бактерий или укрепления иммунной системы [13, 14].

**Инфекция *C. difficile*.** Согласно многочисленным систематическим обзорам и метаанализам, опубликованным в период с 2000 по 2020 г., в которых изучалось большое количество обсервационных исследований, включая когортные исследования и исследования «случай-контроль» с участием тысяч пациентов, длительное применение ИПП связано с инфекцией *C. difficile* [15]. Авторы отмечают, что на основании этих исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение относительно использования ИПП и риска развития инфекций *C. difficile* [16]. В качестве возможного механизма указывается наличие щелочной среды (рН) в кишечнике, связанной с ИПП в результате повышения рН желудка, что может способствовать спорообразованию *C. difficile* [17, 18].

Метаанализ ученых из США, включавший 10 исследований «случай-контроль» и 6 когортных исследований (всего 57 477 пациентов с инфекцией *C. difficile*), показал [19], что у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий уровень рецидивов *C. difficile* (отношение шансов – ОШ 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,46–1,96) по сравнению с не принимавшими ИПП.

В систематический обзор и метаанализ румынских ученых вошли 56 исследований (40 исследований «случай-контроль» и 16 когортных, проведенных в период с января 1990 г. по март 2017 г., с участием 356 683 пациентов), их результаты продемонстрировали значительную связь между применением ИПП и риском инфекции *C. difficile* (объединенное ОШ 1,99, ДИ 1,73–2,30;  $p < 0,001$ ) по сравнению с теми, кто не употреблял ИПП [20].

В общенациональном когортном исследовании среди взрослых в Дании (2010–2013 гг.) скорректированный относительный риск (ОР) развития инфекции *C. difficile* составил 2,03 (95% ДИ 1,74–2,36) у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с непринимавшими. Риск оставался повышенным и в более поздние периоды времени: 1,54 (1,31–1,80) в течение первых 6 мес, 1,24 (1,00–1,53) в течение последующих 6 мес после текущего использования [21].

Американскими учеными проанализированы данные 74 132 пациентов из 12 обсервационных исследований [22]. По сравнению с  $H_2$ -гистаминоблокаторами ИПП увеличивали риск инфекции *C. difficile* на 38,6% (объединенное ОШ 1,39, 95% ДИ 1,15–1,67;  $p = 0,001$ ).

**Внебольничная пневмония.** Положительная связь между применением ИПП и повышенным риском ВП была установлена в нескольких исследованиях. Пользователи ИПП могут подвергаться большему риску развития ВП вследствие повышенной бактериальной колонизации полости рта, гортани, пищевода, бронхолегочной системы и аспирации кислотолабильных патогенных бактерий [23].

По данным метаанализа 10 рандомизированных контролируемых клинических исследований и 48 обсервационных исследований (всего 7 643 982 пациента), прием ИПП значительно увеличивает заболеваемость пневмонией (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,30–1,57) [24].

В другом метаанализе 7 обсервационных исследований (65 590 пациентов) обнаружили сильную корреляцию между использованием ИПП и вероятностью развития ВП (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,30–2,66). Существовала также статистически значимая связь между применением ИПП и частотой госпитализаций (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,83–3,66) [25].

Китайский метаанализ [26], включавший 13 исследований (2 098 804 пациента), показал, что частота возникновения ВП была выше у пользователей ИПП, чем у тех, кто не принимал ИПП (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,22–1,53).

В метаанализе американских ученых [27] отмечено, что текущее применение ИПП (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,09–1,76), использование ИПП менее 30 дней (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,25–2,19), высокие дозы ИПП (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,33–1,68) и низкие дозы ИПП (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,11–1,24) были значимо связаны с ВП.

Систематический обзор и метаанализ (включали 26 исследований и 226 769 случаев ВП среди 6 351 656 участников) ученых из США [28] были посвящены риску ВП при амбулаторной терапии ИПП. Авторы наблюдали совокупный риск ВП при амбулаторной терапии ИПП, ОШ 1,49 (95% ДИ 1,16–1,92;  $I^2$  99,2%). Этот

риск увеличивался в течение 1-го месяца терапии (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,39–3,16), независимо от дозы ИПП или возраста пациента. Терапия ИПП также повышала риск госпитализации по поводу ВП (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12–2,31).

В британском популяционном исследовании [29] участвовали 160 тыс. новых пользователей ИПП. Скорректированная регрессия Кокса показала, что риск ВП в 1,67 раза (95% ДИ 1,55–1,79) был выше для пациентов, подвергшихся воздействию ИПП, чем для контрольной группы. В другом британском исследовании [30, 31] ученые обнаружили, что у пациентов пожилого возраста [в исследование были включены лица в возрасте 60 лет и старше, получающие ИПП в течение 1 года или дольше (n=75 050), а также группа сравнения того же возраста и пола (n=75 050), не получавшая ИПП] прием ИПП связан с увеличением риска развития ВП (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,27–2,54).

Недавно опубликованы результаты популяционного общенационального шведского исследования, проведенного в 2005–2019 гг., в котором приняли участие 519 152 пациента с хотя бы одним эпизодом ВП [32]. За период исследования произошло 307 709 периодов лечения ИПП. Применение ИПП сопровождалось общим увеличением риска ВП на 73% (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,71–1,75). Показатели ОШ были увеличены в зависимости от продолжительности лечения ИПП, пола, возраста и статуса заболевания, связанного с курением. Авторами не обнаружено такой сильной связи между риском развития ВП и применением H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов (ОШ 1,08, 95% ДИ 1,02–1,14).

**Новая коронавирусная инфекция (COVID-19).** Проведенный поиск в электронной базе данных PubMed по ключевым словам: «proton pump inhibitors» и «Covid-19» на 28.11.2023 выявил 141 источник.

Французские исследователи в своем обзоре отмечают: поскольку имеются документально подтвержденные данные, что ИПП являются фактором риска ротавирусной инфекции, вируса гриппа, норовируса и коронавирусной инфекции ближневосточного респираторного синдрома и связаны с повышенным риском острого гастроэнтерита в периоды наибольшей циркуляции кишечных вирусов, то с учетом возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 нельзя исключать гипотезу о том, что пациенты, получающие ИПП, могут подвергаться большему риску заражения SARS-CoV-2 [33]. Были предложены различные причины связи ИПП и тяжести COVID-19, в том числе снижение защитного эффекта, связанного с гипохлоргидрией, повышенная выживаемость вируса тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2) в желудке, подавление иммунной системы и небольшой избыточный рост бактерий в кишечнике из-за подавления секреции желудочной кислоты [34].

Американские исследователи обнаружили значительное повышение частоты позитивных COVID-19-тестов у пациентов, принимающих ИПП: в 2,15 раза – при их однократном приеме в день и в 3,67 раза – при дву-

кратном приеме ИПП [35]. В метаанализе китайских исследователей [36] у пациентов, принимавших в настоящее время ИПП, был выявлен значительно более высокий риск заражения SARS-CoV-2, чем у пациентов, не принимавших ИПП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,59–2,36;  $p < 0,0001$ ). В общенациональном обсервационном исследовании, включавшем все случаи SARS-CoV-2 (n=83 224) в Дании по состоянию на 1 декабря 2020 г. [37], авторами отмечено, что текущее использование ИПП было связано с повышенным риском инфицирования (скорректированный ОР 1,08, 95% ДИ 1,03–1,13). Среди случаев SARS-CoV-2 использование ИПП было связано с повышенным риском госпитализации (скорректированный ОР 1,13, 95% ДИ 1,03–1,24).

В метаанализ исследователей из Иордании [38] было включено 6 обсервационных исследований с участием 195 230 человек. В этом метаанализе показано, что текущее использование ИПП увеличивало риск развития COVID-19 (ОР 1,19, 95% ДИ 0,62–2,28) и смертность (ОР 1,67, 95% ДИ 1,41–1,97).

Метаанализ китайских и американских авторов [39] включал 14 статей с участием 268 683 пациентов. Авторами отмечено, что применение ИПП повышает риск развития тяжелого заболевания COVID-19 (ОР 1,67, 95% ДИ 1,37–2,02;  $p < 0,00001$ ) и вторичной инфекции (ОР 4,62, 95% ДИ 2,55–8,39;  $p < 0,00001$ ). В метаанализ индонезийских исследователей были включены 290 455 пациентов из 12 исследований [40]. Авторы отметили, что использование ИПП ассоциировалось с увеличением комбинированного неблагоприятного исхода (ОР 1,85, 95% ДИ 1,13–3,03;  $p = 0,014$ ).

В американском метаанализе 9 обсервационных исследований с участием 21 285 пациентов [41] использование ИПП было связано с повышенным риском тяжелого заболевания (ОР 1,79, 95% ДИ 1,25–2,57) и ассоциировалось с повышенным риском смертности (ОР 2,12, 95% ДИ 1,29–3,51).

В исследовании американских авторов показано, что догоспитальное воздействие ИПП связано с худшими клиническими исходами, включая смертность у пациентов с COVID-19, независимо от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Так смертность среди принимавших ИПП на догоспитальном этапе была в 2,3 раза выше, чем среди не принимавших ИПП, а риск развития острого респираторного дистресс-синдрома был в 2,3 раза выше после поправки на смешанные переменные. В метаанализ корейских исследователей [43] было включено в общей сложности 15 ретроспективных когортных исследований с 18 109 случаями COVID-19. Использование ИПП было в значительной степени связано с тяжелыми исходами COVID-19 (ОР 1,53, 95% ДИ 1,20–1,95), тогда как использование H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов было значительно связано со снижением заболеваемости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97).

Безусловно, изучение различных аспектов новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе и возможные взаимосвязи с приемом ИПП, находится на этапе первых сообщений и гипотез.

## Остеопороз и риск переломов

Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ИПП также связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья [44].

Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленными ингибированием секреции кислоты ИПП), которые являются двумя основными механизмами, влияющими на ремоделирование костей, абсорбцию минералов и мышечную силу, что способствует повышению риска переломов среди пользователей ИПП [45, 46].

В метаанализе 11 когортных исследований «случай-контроль» [47] было обнаружено, что использование ИПП несколько увеличивает частоту переломов бедра (ОР 1,30, 95% ДИ 1,19–1,43), позвоночника (ОР 1,56, 95% ДИ 1,31–1,85) и любой локализации (ОР 1,16, 95% ДИ 1,04–1,30).  $H_2$ -гистаминоблокаторы не были связаны с риском перелома [47].

На основании данных канадского многоцентрового исследования остеопороза установлено, что использование ИПП было связано со значительно более низким исходным уровнем минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и бедре в целом [48].

Результаты иранского исследования показали, что применение ИПП у пациентов без факторов риска остеопороза, определяемых Т-критерием бедренной кости, по сравнению с контрольной группой было связано с повышенным риском развития остеопороза и остеопении в бедренных костях [49].

Частое применение ИПП связано со значительно худшим результатом в отношении профиля МПК и оказывает негативное влияние на здоровье костей [50]. Британские ученые, используя данные более чем 5 тыс. мужчин и женщин, подтвердили, что применение ИПП связано со снижением МПК позвоночника и общей МПК бедер [51].

В метаанализе 24 обсервационных исследований с 2 103 800 участниками (из них 319 568 пациентов с переломом бедра) показано [52], что пациенты, принимавшие ИПП, имели больший риск перелома бедра, чем пациенты, не получавшие терапии ИПП (ОР 1,20, 95% ДИ 1,14–1,28;  $p < 0,0001$ ). В американском метаанализе отмечена умеренная связь между применением ИПП и повышенным риском переломов бедра (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,14–1,37) и позвонков (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,32–1,72) [53].

В китайском метаанализе 18 исследований (9 исследований «случай-контроль» и 9 проспективных наблюдательных исследований, 244 109 случаев переломов), показано [54], что использование ИПП увеличивает риск переломов бедра (ОР 1,26, 95% ДИ 1,16–1,36), перелома позвоночника (ОР 1,58, 95% ДИ 1,38–1,82) и переломов любой локализации (ОР 1,33, 95% ДИ 1,15–1,54). Сходные результаты получены и в последующем китайском метаанализе [55].

В популяционном общенациональном гнездовом исследовании «случай-контроль», проведенном в Южной Корее [56] с января 2006 г. по декабрь 2015 г., пациенты

с остеопорозными переломами ( $n=59\ 240$ ) были сопоставлены с контрольной группой без переломов. Чем выше было совокупное применение ИПП, тем выше – риск остеопоротических переломов ( $p < 0,001$ ). Риск остеопоротического перелома у пациентов, совокупный прием ИПП которых составлял более 1 года, был выше, чем у остальных (ОШ 1,42, 95% ДИ 1,32–1,52). Пациенты, которые регулярно использовали ИПП в течение последнего года, имели более высокий риск остеопоротического перелома, чем пациенты, принимавшие исключительно  $H_2$ -гистаминоблокаторы (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,26–1,50).

В исследовании, проведенном в Тайване [57], было показано, что применение ИПП связано с повышенным риском остеопороза, перелома бедра и позвонка у пациентов, перенесших инсульт, соответственно ОР 1,79 ( $p < 0,001$ ), 1,41 ( $p = 0,039$ ) и 1,82 ( $p < 0,001$ ).

Ряд экспериментальных работ посвящен отдельным препаратам из группы ИПП. Так, результаты индийского исследования [58] доказали негативное влияние применения пантопразола на уровни  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , что может влиять на TRPM7 (канал меластатиноподобного переходного рецепторного потенциала 7) – опосредованное ремоделирование кости, оно является возможным механизмом развития остеопороза при использовании пантопразола. В экспериментальной работе китайских ученых длительное введение лансопразола вызывало симптомы остеопороза у мышей. Лансопризол вызывал повышение уровня кальция в остеобластах в зависимости от концентрации. Внутриклеточный кальций  $Ca^{2+}$  сохранялся в высокой концентрации, тем самым вызывая стресс эндоплазматического ретикулума, и индуцировал апоптоз остеобластов [59].

Необходимо отметить, что еще в мае 2010 г. FDA выпустило предупреждение о связи между использованием ИПП и повышенным риском переломов бедра, запястья и позвоночника [60, 61].

## Патология почек

В ряде исследований была обнаружена связь между ИПП и возникновением заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит (ОИН), острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП) и терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН) [62]. В метаанализе ученых из Таиланда, в который были включены 4 когортных исследования и 5 исследований «случай-контроль» с участием около 2,6 млн пациентов [63], 534 003 (20,2%) из них принимали ИПП. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий риск ОПП (ОР 1,44, 95% ДИ 1,08–1,91;  $p = 0,013$ ) и ХБП (ОР 1,36, 95% ДИ 1,07–1,72;  $p = 0,012$ ). Более того, ИПП увеличивали риск ОИН (ОР 3,61, 95% ДИ 2,37–5,51;  $p < 0,001$ ) и ТПН (ОР 1,42, 95% ДИ 1,28–1,58;  $p < 0,001$ ).

Накопление ИПП или их метаболитов в интерстиции канальцев может вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к воспалительному ин-

фильтрату и ОИН, которые могут вызвать ОПП, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев, приводящие к ХБП и ТПН. Более того, длительное применение ИПП связано с гипомagneмией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов и последующему прогрессированию заболевания почек [63]. В экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что ИПП индуцируют синтез уремиического токсина кишечного происхождения индоксилсульфата за счет повышения уровня белка CYP2E1 в печени, что представляет собой вероятный биологический механизм, объясняющий связь использования ИПП с повышенным риском ХБП [64].

**Острый интерстициальный нефрит.** В исследовании «случай-контроль», проведенном в Новой Зеландии [65], пациенты, принимающие ИПП, имели значительно более высокий риск развития ОИН (ОШ 5,16, 95% ДИ 2,21–12,05). Связь между ИПП и развитием ОИН подтверждена в ряде ретроспективных анализов [66–69].

**Острое повреждение почек.** Риск развития ОПП у пациентов, принимающих ИПП, подтвержден в исследованиях «случай-контроль» [70, 71]. В канадском популяционном исследовании [72] пациентов в возрасте 66 лет и старше ( $n=290\ 592$ ), принимавших ИПП, по сравнению контрольной группой были выше показатели ОПП (13,49 против 5,46 на 1 тыс. человеко-лет соответственно; ОР 2,52, 95% ДИ 2,27–2,79) и ОИН (0,32 против 0,11 на 1 тыс. человеко-лет; ОР 3,00, 95% ДИ 1,47–6,14).

В датском проспективном когортном исследовании [73], включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 30–84 лет, частота возникновения ОПП составила 2,2 на 1 тыс. человеко-лет во время эпизодов применения ИПП и 0,9 – во время контрольных эпизодов. Использование ИПП было связано со значительно повышенным риском ОПП (ОР 2,30, 95% ДИ 1,26–4,20).

В американском общенациональном когортном исследовании (21 643 пациента, из них 6 тыс., принимавших ИПП, и 15 643 – без ИПП) отмечено [74], что в когорте ИПП риск ОПП был в 2 раза выше, чем в контрольной группе (ОР 2,12, 95% ДИ 1,46–3,1).

В китайском метаанализе (7 обсервационных исследований, в общей сложности 513 696 случаев применения ИПП среди 2 404 236 участников) скорректированный ОР развития ОПП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,61 (95% ДИ 1,16–2,22) [75].

На основе базы данных FAERS китайские ученые выявили 19 522 ИПП-ассоциированных ОПП, которые, по-видимому, поражали больше пациентов среднего возраста, чем пожилых (53,04% против 33,94%). Женщины пострадали больше, чем мужчины (55,42% против 44,58%). Лансопризол показал более сильную связь с ОПП, чем другие ИПП (ОШ 20,8, 95% ДИ 20,16–21,46) [76]. Среднее время от применения ИПП до возникновения ОПП составило 23 дня [77].

В ретроспективном когортном исследовании в США [78] (всего 93 335 пациентов в когорте ОПП, из них 16 593 принимали ИПП) уровень заболеваемости ОПП был выше в группе принимавших ИПП по сравнению с не принимавшими ИПП (36,4 против 3,54 на 1 тыс. человеко-лет;  $p<0,0001$ ), ОШ 4,35 (95% ДИ 3,14–6,04;  $p<0,0001$ ).

В недавнем метаанализе (12 обсервационных исследований, которые включали 2 492 125 человек) объединенный скорректированный ОР продемонстрировал значительную положительную связь между терапией ИПП и риском ОПП (ОР 1,75, 95% ДИ 1,40–2,19;  $p<0,001$ ) [79].

**Хроническая болезнь почек.** Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП, развитием ХБП и смертностью [80]. ХБП развилась у 19 311 из 76 462 пациентов. Из тех, у кого развилась ХБП, 24,4% принимали ИПП. Проспективный логистический анализ данных «случай-контроль» показал более высокие шансы развития ХБП (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16) и смертности (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,67–1,84) среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП.

Длительное популяционное когортное исследование (исследование риска атеросклероза – ARIC) показало [81], что принимавшие ИПП имели больший риск развития ХБП. Использование ИПП связано с возникновением ХБП с поправкой на демографические, социально-экономические и клинические переменные (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,96). Прием ИПП два раза в день (скорректированный ОР 1,46, 95% ДИ 1,28–1,67) был связан с более высоким риском, чем прием один раз в день (скорректированный ОР 1,15, 95% ДИ 1,09–1,21).

Американские ученые использовали национальные базы данных Департамента по делам ветеранов США [82] и сформировали когорту пациентов из 144 032 человек (125 596 пациентов, принимавших ИПП, и 18 436 – принимавших  $H_2$ -гистаминоблокаторы). Ученые установили, что использование ИПП было связано с повышенным риском развития ХБП (1,26, 1,20–1,33) и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОР 1,26, 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с  $H_2$ -гистаминоблокаторами.

В ретроспективном анализе с использованием Стокгольмской базы данных измерений креатинина [83] сформированы группы принимавших ИПП ( $n=105\ 305$ ) и  $H_2$ -гистаминоблокаторы ( $n=9578$ ). В группе ИПП отмечены повышенный риск удвоения уровня креатинина (ОР 1,26, 95% ДИ 1,05–1,51) и снижения СКФ (ОР 1,26, 95% ДИ 1,16–1,36). Применение ИПП также ассоциировалось с развитием терминальной стадии заболевания почек (ОР 2,40, 95% ДИ 0,76–7,58) и ОПП (ОР 1,30, 95% ДИ 1,00–1,69) по сравнению с группой принимавших  $H_2$ -гистаминоблокаторы.

В популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване [84], использование ИПП было связано с увеличением риска ХБП у пациентов с сахарным диабетом в 1,52 раза (95% ДИ 1,40–1,65).

В ретроспективном когортном исследовании в США [78] у 84 600 пациентов в когорте ХБП, 14 514 из которых подвергались воздействию ИПП, уровень заболеваемости ХБП был выше в группе, принимавшей ИПП, чем в группе, не принимавшей ИПП (соответственно 34,3 против 8,75 на 1 тыс. человеко-лет;  $p < 0,0001$ ). В скорректированных моделях ИПП были связаны с более высоким риском ХБП по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,12–1,28;  $p < 0,0001$ ).

В испанском ретроспективном когортном исследовании [85] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 мес приема ИПП (ОР 1,78, 95% ДИ 1,39–2,25), высокие дозы ИПП повышали риск возникновения ХБП (ОР 1,92, 95% ДИ 1,00–6,19). В бразильском ретроспективном исследовании [86] выявлена связь между применением омега-3 и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34, 95% ДИ 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [87] проспективный анализ 462 421 участника британского биобанка. Авторы зарегистрировали 7031 случай ХБП за средний период наблюдения 8,1 года. Пациенты, регулярно принимавшие ИПП, имели на 37% более высокий риск развития ХБП, чем те, кто их не принимал (ОР 1,37, 95% ДИ 1,28–1,47). Прямое сравнение показало, что у принимавших ИПП риск ХБП был на 19% выше, чем у принимавших  $H_2$ -гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [88] тайваньских ученых (6 829 905 участников из 10 обсервационных исследований) показано, что использование ИПП было значимо связано с повышенным риском ХБП (ОР 1,72, 95% ДИ 1,02–2,87;  $p = 0,03$ ).

В метаанализе ученых из США [89] включены 5 исследований с участием 536 902 пациентов. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, объединенный коэффициент риска (ОР) ХБП или ТПН у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,33 (95% ДИ 1,18–1,51). Анализ заранее определенных подгрупп (стратифицированный по статусу ХБП или терминальной стадии заболевания почек) продемонстрировал совокупный ОР 1,22 (95% ДИ 1,14–1,30) для связи между использованием ИПП и ХБП и 1,88 (95% ДИ 1,71–2,06) – для связи между использованием ИПП и ТПН соответственно. Однако не было выявлено связи между использованием  $H_2$ -гистаминоблокаторов и ХБП с совокупным ОР 1,02 (95% ДИ 0,83–1,25). По сравнению с применением  $H_2$ -гистаминоблокаторов совокупный ОР ХБП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,29 (95% ДИ 1,22–1,36).

В исследовании «случай-контроль» с использованием Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования [90] использование ИПП увеличивало частоту возникновения ТПН (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,71–2,06) у пациентов с заболеваниями почек. В американском когортном исследовании [91] пациенты, получавшие ИПП, имели значительно повышенный риск удвоения уровня креатинина в сыворотке (ОР 1,53, 95% ДИ 1,42–1,65), снижения СКФ  $> 30\%$  (ОР 1,32, 95% ДИ 1,28–1,37) и развития ТПН (ОР 1,96, 95% ДИ 1,21–3,18).

**Нефролитиаз.** Гипомагниемия и гипоцитратурия, связанные с воздействием ИПП, могут способствовать риску образования камней в почках [92].

В ретроспективном когортном американском исследовании (465 891 пациент) отмечено [93], что применение ИПП было связано с образованием камней в почках в нескорректированном анализе (ОР 1,74, 95% ДИ 1,67–1,82) и сохранялось в скорректированном анализе (ОР 1,46, ДИ 1,38–1,55). Международная группа ученых провела поиск когортных исследований или исследований «случай-контроль», оценивающих связь между лечением ИПП и риском образования камней, которые были опубликованы до 31 октября 2022 г. Всего было найдено 550 исследований [94]. Вероятность образования камней в моче была выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,74–2,52;  $p < 0,00001$ ).

Исследование, проведенное китайскими учеными [95], было направлено на изучение связи между применением ИПП и образованием камней в почках у взрослых в США. Авторы провели анализ данных о 27 075 пациентах, имеющих полную информацию об использовании ИПП и наличии камней в почках в анамнезе. Многовариантный логистический регрессионный анализ выявил значительную связь между применением ИПП и образованием камней в почках (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,07–1,60) с увеличением распространенности камней в почках на 4% за каждый дополнительный год применения ИПП ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом использование ИПП было значимо связано с рецидивированием камней в почках (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,04–2,13), при этом частота рецидивов камней в почках увеличивалась на 7% за каждый дополнительный год применения ИПП ( $p < 0,001$ ).

Сотрудники университета штата Калифорния (США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП по сравнению с  $H_2$ -гистаминоблокаторами: увеличение риска развития ХБП в 28,4 раза (95% ДИ 12,7–63,5), ОПП – в 4,2 раза (95% ДИ 2,8–6,3), ТПН – в 35,5 раза (95% ДИ 5,0–250,0), ухудшения функции почек неустановленной этиологии в 8 раз (95% ДИ 5,0–13,0), нефролитиаза – в 2,8 раза (95% ДИ 1,3–6,0). Суммарная частота нежелательных реакций со стороны почек составила 5,6% от общего числа сообщений о нежелательных реакциях при «монотерапии» ИПП и 0,7% – от сообщений о «монотерапии»  $H_2$ -гистаминоблокаторами (ОШ 8,6, 95% ДИ 6,6–11) [96]. Исследователи отмечают, что  $H_2$ -гистаминоблокаторы менее эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, чем ИПП, но их можно рассматривать как альтернативу для пациентов с высоким риском развития почечного и электролитного дисбаланса [96].

## Заключение

В рамках обзора рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. Связь с развитием данных эффектов не отри-

цается и не подвергается сомнению в последних обзорах [7–10, 12]. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [22, 32, 43, 47, 56, 82, 83, 87, 89, 96].

При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд дру-

гих) следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

Статью о возможных побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП читайте в следующем номере (№2, 2024).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(4):81-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231> Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;(4):81-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231> (in Russian)
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020;(2):29-39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 Truhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical analysis in general medicine*. 2020;(2):29-39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 (in Russian).
3. 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. <https://www.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. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019;(2):10-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian).
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 (in Russian).
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 (in Russian).
6. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol* 2019;(9):1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142
7. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2):129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
8. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59(2):219-25. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
9. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm* 2023;80(8):487-94. DOI: 10.1093/ajhp/zxado09
10. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J* 2023;59(2):115-27. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115
11. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus* 2021;13(1):e12759. DOI: 10.7759/cureus.12759
12. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:182-96. DOI: 10.5056/jnm18001
13. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract* 2018;33(5):614-24. DOI: 10.1002/ncp.10181
14. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T et al. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion* 2018;97(2):195-204. DOI: 10.1159/000481813
15. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P et al. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm* 2021;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. DOI: 10.24926/iip.v12i1.3439
16. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10(4):264-71. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002
17. Kochan TJ, Foley MH, Shoshiev MS et al. Updates to Clostridium difficile Spore Germination. *J Bacteriol* 2018;200(16):e00218-18. DOI: 10.1128/JB.00218-18
18. Wetzel D, McBride SM. The impact of pH on Clostridioides difficile sporulation and physiology. *Appl Environ Microbiol* 2020;86(4):e02706-e02719. DOI: 10.1128/AEM.02706-19
19. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;(27):697-703. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.01.008
20. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(35):6500-15. DOI: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
21. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis* 2021;72(12):e1084-e1089. DOI: 10.1093/cid/ciaa1857
22. Azab M, Doo L, Doo DH et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2017;11(6):781-8. DOI: 10.5009/gnl16568
23. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;(2):17-26. DOI: 10.4292/wjgpt.v2.i3.17
24. Wang CH, Li CH, Hsieh R et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(3):163-72. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577820
25. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2020;32(5):292-9. DOI: 10.1093/intqhc/mzaa041
26. Xun X, Yin Q, Fu Y et al. Proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: an updated meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2022;56(5):524-32. DOI: 10.1177/10600280211039240
27. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(3):337-44. DOI: 10.1586/ecp.12.20

28. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004
29. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016 Nov 15;355:i5813. DOI: 10.1136/bmj.i5813
30. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(7):1332-8. DOI: 10.1111/jgs.15385
31. Ble A, Zirk-Sadowski J, Masoli JA. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(12):2428-9. DOI: 10.1111/jgs.15637
32. Maret-Ouda J, Panula J, Santoni G et al. Proton pump inhibitor use and risk of pneumonia: a self-controlled case series study. *J Gastroenterol* 2023;58(8):734-40. DOI: 10.1007/s00535-023-02007-5
33. Charpiat B, Bleyzac N, Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Investig* 2020;40(10):897-9. DOI: 10.1007/s40261-020-00963-x
34. Fatima K, Almas T, Lakhani S et al. The use of proton pump inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis* 2022;(7):37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037
35. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020;115(10):1707-15. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798
36. Li GF, An XX, Yu Y et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2021;70(9):1806-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323366
37. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(9):1845-54.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
38. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR et al. Proton Pump Inhibitors: Current Use and the Risk of Coronavirus Infectious Disease 2019 Development and its Related Mortality. Meta-analysis. *Arch Med Res* 2021;52(6):656-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.004
39. Yan C, Chen Y, Sun C et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis* 2022;75(1):10-5. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.074
40. Pranata R, Huang I, Lawrensia S et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep* 2021;73(6):1642-9. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x
41. Kamal F, Khan MA, Sharma S et al. Lack of Consistent Associations Between Pharmacologic Gastric Acid Suppression and Adverse Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2021;160(7):2588-90.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.028
42. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M et al. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34(2):137-41. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002013
43. Kim HB, Kim JH, Wolf BJ. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(3):383-91. DOI: 10.1007/s00228-021-03255-1
44. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10733. DOI: 10.3390/ijms231810733
45. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl. 2):S2-4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44
46. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(9):1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571
47. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124(6):519-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
48. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS et al.; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1361-9. DOI: 10.1038/ajg.2012.200
49. Arj A, Razavi Zade M, Yavari M et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis* 2016;19(9):864-8. DOI: 10.1111/1756-185X.12866
50. Hussain MS, Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021;33(5):567-79. DOI: 10.1515/jbcp-2021-0203
51. Zhang X, Adebayo AS, Wang D et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res* 2023;38(2):326-34. DOI: 10.1002/jbmr.4754
52. Poly TN, Islam MM, Yang HC et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019;30(1):103-14. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y
53. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106(7):1209-18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
54. Zhou B, Huang Y, Li H et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(1):339-47. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x
55. Liu J, Li X, Fan L et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci* 2019 Feb 1;218:213-23. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058
56. Park JH, Lee J, Yu SY et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr* 2020;20(1):407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3
57. Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2018;29(1):153-62. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2
58. Desai BV, Qadri MN, Vyas BA. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(1):35-41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3
59. Cheng Z, Liu Y, Ma M et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med* 2022;28(1):21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x
60. Sobel RE, Bate A, Marshall J et al. Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(3):332-9. DOI: 10.1002/pds.4392
61. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol* 2019;114(2):360-1. DOI: 10.14309/ajg.000000000000053
62. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis* 2020;75(4):497-507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
63. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):331-42. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
64. Lu S, Zhao J, Chen X et al. Proton pump inhibitor-induced risk of chronic kidney disease is associated with increase of indoxyl sulfate synthesis via inhibition of CYP2E1 protein degradation. *Chem Biol Interact* 2022 Dec 1;368:110219. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110219
65. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86(4):837-44. DOI: 10.1038/ki.2014.74
66. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1441-6. DOI: 10.1093/ndt/gfh137
67. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):597-604. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.004
68. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;(11):381-5. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x
69. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheste AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(6):819-23. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x

70. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013;(14):150. DOI: 10.1186/1471-2369-14-150
71. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K et al. Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study. *BMJ Open* 2021;11(2):e041543. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041543
72. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3(2):E166-E171. DOI: 10.9778/cmajo.20140074
73. Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Use of proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury among patients with rheumatoid arthritis: cohort study. *Drug Saf* 2018;41(8):817-26. DOI: 10.1007/s40264-018-0663-1
74. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW. Risk of acute kidney injury in patients with HIV receiving proton pump inhibitors. *J Comp Eff Res* 2019;8(10):781-90. DOI: 10.2217/ce-2019-0017
75. Yang Y, George KC, Shang WF et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* 2017;(11):1291-9. DOI: 10.2147/DDDT.S130568
76. Chen G, Ning LJ, Qin Y et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(1):156-62. DOI: 10.1111/jgh.15151
77. Wu B, Li D, Xu T et al. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep* 2021;11(1):3690. DOI: 10.1038/s41598-021-83099-y
78. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy* 2019;39(4):443-53. DOI: 10.1002/phar.2235
79. Han CT, Islam MM, Poly TN et al. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med* 2023;12(7):2467. DOI: 10.3390/jcm12072467
80. Arora P, Gupta A, Golzy M et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):112. DOI: 10.1186/s12882-016-0325-4
81. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176(2):238-46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
82. Xie Y, Bowe B, Li T et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91(6):1482-94. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021
83. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017;153(3):702-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
84. Yang H, Juang SY, Liao KF. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;147:67-75. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.019
85. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M et al. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One* 2018;13(10):e0204231. DOI: 10.1371/journal.pone.0204231
86. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One* 2020;15(3):e0229344. DOI: 10.1371/journal.pone.0229344
87. Zhang XY, He QS, Jing Z et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol* 2022 Nov 10;13:949699. DOI: 10.3389/fphar.2022.949699
88. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med* 2023;12(6):2262. DOI: 10.3390/jcm12062262
89. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S et al. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H<sub>2</sub> Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62(10):2821-7. DOI: 10.1007/s10620-017-4725-5
90. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ et al. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3363 DOI: 10.1097/MD.0000000000003363
91. Xie Y, Bowe B, Li T et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):3153-63. DOI: 10.1681/ASN.2015121377
92. Sui W, Miller NL, Gould ER et al. Proton pump inhibitors use and risk of incident nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2022;50(4):401-9. DOI: 10.1007/s00240-022-01326-1
93. Simonov M, Abel EA, Skanderson M et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(1):72-9.e21. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.053
94. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A et al. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl* 2022;94(4):507-14. DOI: 10.4081/aiua.2022.4.507
95. Liu W, Wang J, Wang M et al. Association of proton pump inhibitor use with risk of kidney stones: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2018). *BMJ Open* 2023;13(10):e075136. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075136
96. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019;9(1):2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**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

Поступила в редакцию: 30.11.2023

Поступила после рецензирования: 11.12.2023

Принята к публикации: 21.12.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Received: 30.11.2023

Revised: 11.12.2023

Accepted: 21.12.2023



Лекция

# Комбинированные витаминные препараты: двухэтапная терапия болевого синдрома

О.А. Шавловская✉

АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия

✉shavlovskaya@imsmu.ru

## Аннотация

Наиболее часто для купирования острой боли назначают простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, мышечные и эпидуральные блокады, однако применение ряда препаратов ассоциируется с развитием нежелательных побочных эффектов. Кроме того, необходимость проведения в ряде случаев не только симптоматической, но и патогенетической терапии диктует необходимость назначения комбинированного лечения с включением лекарственных препаратов с метаболическим действием. В данной статье рассматривается место метаболической терапии у пациентов с болевым синдромом на примере препаратов, содержащих витамины группы В. Сделан акцент на двухэтапную терапию болевого синдрома.

**Ключевые слова:** болевой синдром, боль в нижней части спины, диабетическая полинейропатия, метаболическая терапия, витамины группы В.

**Для цитирования:** Шавловская О.А. Комбинированные витаминные препараты: двухэтапная терапия болевого синдрома. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 57–62. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00361

Lecture

## Fixed-dose combination drugs containing vitamins: two-step therapy of pain syndrome

Olga A. Shavlovskaya✉

International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia

✉shavlovskaya@imsmu.ru

## Abstract

Simple analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscular and epidural blocks are most often prescribed to relieve acute pain. However, the use of a number of drugs is associated with the development of unwanted side effects. Furthermore, in some cases the need for both symptomatic and pathogenetic therapy necessitates the prescription of combination treatment involving drugs that exert metabolic effects. The paper discusses the role of metabolic therapy in patients with pain syndrome exemplified by the drugs containing B vitamins. Emphasis is placed on the two-step therapy of pain syndrome.

**Keywords:** pain syndrome, low back pain, diabetic polyneuropathy, metabolic therapy, B vitamins.

**For citation:** Shavlovskaya O.A. Fixed-dose combination drugs containing vitamins: two-step therapy of pain syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 57–62 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00361

Боль является одной из самых частых жалоб, с которой сталкиваются врачи разных специальностей в своей повседневной практике. Наиболее часто для купирования острой боли назначают простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), мышечные и эпидуральные блокады. Однако вероятность развития нежелательных побочных эффектов противовоспалительной терапии, а также необходимость проведения не только симптоматической, но и патогенетической терапии, направленной на коррекцию имеющихся метаболических нарушений, диктует необходимость назначения комбинированного лечения препаратами с метаболическим действием.

## Метаболическая терапия

Метаболическая терапия заключается в применении лекарственных средств, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающие первично метаболическим действием [1]. В отличие от

абсолютного большинства других лекарственных средств они влияют на обмен веществ не через регулирующие механизмы, а путем непосредственного включения в биохимические процессы в качестве субстратов, кофакторов, кофакторов или других участников метаболизма (энергетического, пластического, электролитного и др.). Так, при болевом синдроме (БС) назначают препараты витаминов группы В, в частности тиамин (витамин В<sub>1</sub>), пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) и цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>). Их нередко назначают при БС, например при полинейропатии, невралгиях, боли в шее, боли в нижней части спины (БНЧС), как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) локализуется в мембранах нервных клеток, оказывает выраженное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) проявляет антиоксидантное действие, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах.

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) оказывает анальгетическое действие, участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов. Коферментные формы цианокобаламина (метилкобаламин, аденозилкобаламин) необходимы для репликации и роста клеток. Результаты исследования М.А. Mibielli и соавт. с участием 81 пациента с БНЧС, болями в области бедра и шеи нетравматического характера указывают на следующие механизмы действия витамина В<sub>12</sub> в отношении активности боли: стимулирование регенерации нерва и/или ремиелинизации, накопление экзогенного витамина В<sub>12</sub>; это возможно связано с тем, что витамин В<sub>12</sub> может выступать в качестве метилового донора в ДНК-обмене веществ (высокие концентрации активируют транскрипцию генов), увеличивая синтез белка для регенерации нерва. Кроме того, предложена селективная блокада сенсорной нервной проводимости как механизм действия витамина В<sub>12</sub> в болевых состояниях [2].

Опосредованное влияние витаминов группы В, в частности тиамина, на центральную нервную систему осуществляется через метаболизм гамма-аминомасляной кислоты и серотонина, проявляя таким образом анальгетический эффект [3]. Витамины группы В повышают скорость проведения возбуждения по нервным волокнам. Использование комбинации витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> нормализует рефлекторные реакции, помогает устранить нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, оказывает умеренное анальгетическое действие [4].

### Комбинированный препарат витаминов группы В

К комбинированным препаратам, в состав которых входят витамины В<sub>1</sub> (тиамина гидрохлорид 100 мг), В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид 100 мг), В<sub>12</sub> (цианокобаламин 1 мг), представленным на российском рынке, относится Нейромультивит<sup>®</sup>, который доступен в форме таблеток и раствора для внутримышечного введения.

Нейромультивит<sup>®</sup> оказывает нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное и нейромодулирующее действие. Причем, как было показано, витамины группы В потенцируют анальгетический эффект НПВП [5–7]. В то же время Нейромультивит<sup>®</sup> применяется и при терапии нейропатической боли (тригеминальная нейропатия, корешковый синдром) [8]. Указанные нейротропные витамины широко применяются в лечении БС средней и низкой степени интенсивности, невропатической боли, профилактической терапии после эпизодов обострения хронических БС [9].

Согласно инструкции по медицинскому применению, лекарственный препарат Нейромультивит<sup>®</sup> рекомендуется к применению в составе комплексной терапии при ряде неврологических заболеваний, сопровождав-

шихся БС разной локализации (БНЧС, цервикалгии и др.) и происхождения (диабетическая и алкогольная полинейропатия). При БС Нейромультивит<sup>®</sup> назначают внутрь по 1 таблетке 1–3 раза в сутки, продолжительность курса определяется индивидуально [9, 10]. Содержимое ампул (2 мл) Нейромультивита следует вводить исключительно глубоко в мышцу; в острый период препарат назначается по 1 инъекции в день до уменьшения выраженности симптомов; в подострый период – по 1 инъекции 2–3 раза в неделю; продолжительность курса – по рекомендации врача. Следует проинформировать пациента о том, что во время использования инъекционной формы препарата Нейромультивит<sup>®</sup> прием поливитаминных комплексов, включающих в состав витамины группы В, не рекомендован.

### Двухэтапная терапия болевого синдрома

Тактика лечения БС в области спины должна осуществляться ступенчато, по принципу step-up, т.е. увеличения интенсивности терапии при неэффективности лечения. Старт-терапия проводится НПВП и нейротропными витаминами. При достаточной эффективности дальнейшее лечение строится по принципу step-down, т.е. постепенного снижения интенсивности терапии. При уменьшении симптоматики в соответствии с клинической картиной снижается дозировка НПВП, затем НПВП отменяются, остается поддерживающая или профилактическая терапия нейротропными витаминами.

Инъекционная форма препарата Нейромультивит<sup>®</sup> (раствор для внутримышечных инъекций) позволяет использовать двухэтапный подход в терапии БС. На первом этапе назначается инъекционная форма препарата Нейромультивит<sup>®</sup> для купирования острого БС, на втором этапе – пероральная терапия с целью профилактики хронизации и рецидивирования боли. Схема двухэтапной терапии назначения препарата Нейромультивит<sup>®</sup>: на начальном этапе препарат вводится по 1 инъекции внутримышечно (глубоко) по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней с последующим переходом на более редкие внутримышечные инъекции по 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед; на втором этапе препарат назначается перорально по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 нед; в качестве симптоматической терапии – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 нед [11].

Важнейшим представляется то обстоятельство, что использование препарата Нейромультивит<sup>®</sup> позволяет уменьшить дозировку принимаемых НПВП у пациентов с БНЧС, а также помогает снизить риск хронизации и развития повторных обострений поясничной боли [12].

### Результаты исследований эффективности комбинации витаминов группы В

Эффективность двухэтапной схемы терапии БС показана в открытом контролируемом исследовании О.С. Левина и соавт. с включением 38 пациентов (средний возраст 42,5±10,1 года) с умеренным/выраженным

БС на фоне дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии [13]. В основную группу вошли 19 больных, которые получали внутримышечно инъекции витамина В (100 мг В<sub>1</sub>, 100 мг В<sub>6</sub>, 1 мг В<sub>12</sub>, 20 мг лидокаина) в течение 10 дней в сочетании с внутримышечными инъекциями диклофенака (75 мг) с последующим переходом на таблетированную форму витаминов (по 1 драже 3 раза в сутки, 14 дней); пациенты группы сравнения получали только внутримышечные инъекции диклофенака (75 мг). Значительный и умеренный эффект в основной группе отмечен в 66% случаев, в контрольной группе – в 34% ( $p < 0,05$ ). В основной группе спустя 3 мес у 63% пациентов БС отсутствовал или был минимальным, в контрольной группе – у 50% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты еще раз подтвердили тот факт, что комплекс витаминов В может потенцировать обезболивающий эффект НПВП и способствовать более стойкому регрессу БС.

Следует отметить также, что ключевой особенностью препарата Нейромультивит® является то, что он не содержит в составе лидокаин, что снижает риск возникновения постинъекционных осложнений [11, 14]. В сравнительном исследовании с участием 120 пациентов сравнивали витамины группы В в комплексе с лидокаином (Мильгамма®, Комбилипен®) и без анестетика (Нейромультивит® и Нейробион®). Особое внимание в исследовании было сфокусировано на возможные локальные осложнения после внутримышечного введения препаратов. Установлено, что растворы для инъекций, имеющие высокую суммарную концентрацию ингредиентов, оказывают более выраженное локальное (физико-химическое) «агрессивное» действие на ткани, которое проявляется всеми симптомами воспаления (в том числе болью). В экспериментальных условиях локальное воспаление начинает уменьшаться через 6–10 мин после инъекции, однако в некоторых случаях оно может усилиться и приобрести необратимый характер. Вероятность последнего варианта тем выше, чем «агрессивнее» раствор. Результаты исследования показали, что эффективность лидокаина в составе комплекса витаминов группы В имеет неоднозначный характер, поскольку сопровождается минимально-значимым клиническим эффектом. При этом добавление в раствор лидокаина увеличивает концентрацию веществ в препарате, что может повышать риск постинъекционных осложнений, а также аллергических реакций [14].

### Диабетическая полинейропатия

В 2011 г. проведено изучение эффективности и безопасности пероральной формы препарата Нейромультивит®, в котором приняли участие 24 пациента с диагнозом сахарный диабет 2-го типа (СД2) в возрасте 23–62 года, длительность СД2 составляла  $12 \pm 0,8$  года. Препарат Нейромультивит® назначался по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 4 нед. До начала и после окончания лечения проводилась оценка индивидуальной переносимости препарата, наличия побочных эффектов, показателей углеводного обмена, доз инсу-

лина и частоты гипогликемических состояний. На фоне терапии препаратом Нейромультивит® было отмечено снижение количества жалоб на неприятные болезненные ощущения (боли, парестезии, онемение, жжение), получена положительная динамика при проведении проб на чувствительность (болевая, температурная, вибрационная, тактильная), а также – изменения в рефлекторной сфере (ахилловы и коленные рефлексы). Отмечена положительная динамика уровня инсулина и гликированного гемоглобина (Hb<sub>А1с</sub>): снижение дозы инсулина (до  $37,7 \pm 2,9$ ; после курса терапии  $34,3 \pm 1,9$ ), частота гипогликемий в месяц (до  $6,1 \pm 0,3$ ; после –  $5,3 \pm 0,58$ ), уровня Hb<sub>А1с</sub> (до  $9,7 \pm 0,6$ ; после –  $8,3 \pm 0,5$ ). Таким образом, авторы исследования делают вывод, что препарат Нейромультивит® может быть рекомендован в качестве лечения в составе комплексной патогенетической терапии у больных диабетической полинейропатией на стадии клинической нейропатии [15].

В другом исследовании оценивалось влияние препарата Нейромультивит® на интенсивность проявлений дистальной полинейропатии у больных СД2. В исследовании приняли участие 15 пациентов, средний возраст составил  $61,5 \pm 0,7$  года, длительность заболевания от 1 года до 30 лет. Все больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях. Практически все включенные в исследование пациенты входили в группу риска развития синдрома диабетической стопы, несмотря на то, что давность заболевания у некоторых из них составляла лишь 2 года. У подавляющего большинства больных (Hb<sub>А1с</sub>  $8,7 \pm 0,4\%$ , норма до 5,7%) была выявлена декомпенсация диабета. У всех пациентов с СД2 диагностированы выраженные признаки дистальной полинейропатии, протекающей на фоне декомпенсированного углеводного обмена. Препарат Нейромультивит® назначали по 3 таблетки в сутки, длительность терапии составила 3 мес. Определение тактильной чувствительности после окончания курса терапии препаратом Нейромультивит® позволило отметить уменьшение числа больных с тактильной анестезией. Проведенное исследование состояния периферической нервной системы у пациентов с СД2 показало, что препарат Нейромультивит® оказывает достоверное положительное влияние на тактильную и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность БС [16].

### Боль в нижней части спины

Поскольку БНЧС часто носит смешанный характер с участием ноцицептивного и нейропатического компонентов, целесообразно назначение и НПВП, в большей степени влияющих на ноцицептивный компонент, и витаминов группы В, оказывающих воздействие на нейропатический компонент. Известно, что при разных БС для его уменьшения нередко применяют витамины группы В, которые могут оказывать собственный анальгетический эффект, а также усиливают обезболивающее действие НПВП.

В 2009 г. в исследовании DOLOR (Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study) оценивали влияние витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> на усиление обезболивающего действия диклофенака у пациентов с острым люмбаго. Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, в котором пациенты получали 2 раза в день перорально: группа «диклофенак + витамин» (ДВ; n=187) получала комплексную терапию: диклофенак 50 мг + тиамин 50 мг; пиридоксин 50 мг, цианкобаламин 1 мг; группа «диклофенак» (Д; n=185) получала монотерапию диклофенаком 50 мг. Курс терапии не превышал 7 дней. Эффективность противоболевой терапии оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по 100 мм измерительной градации. Если достаточное снижение боли было достигнуто (по ВАШ <20 мм), пациенты могли отказаться от лечения после 3 или 5 дней. Основной целью исследования было определить число больных с достаточным уменьшением боли после 3 дней лечения. После 3 дней терапии доля испытуемых в группе ДВ составила 46,5%, что достоверно выше, чем в группе Д – 29%. Кроме того, комбинированная терапия дала превосходные результаты в уменьшении болей, улучшении подвижности и функциональности. Мониторинг профиля безопасности лекарственных средств на протяжении всего процесса был в пределах ожидаемого профиля безопасности диклофенака. По результатам исследования сделан вывод [17]: комбинация диклофенака с витаминами группы В превосходила монотерапию диклофенаком в уменьшении выраженности БС при люмбаго уже на 3-й день лечения.

Схожие результаты по назначению витаминов группы В в комплексной терапии БС посттравматического генеза получены в проспективном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с участием 122 пациентов, в котором оценивалась эффективность назначения витаминов группы В на фоне терапии диклофенаком. Эффективность противоболевой терапии оценивали по ВАШ. Все больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа принимала диклофенак (75 мг), 2-я – диклофенак (75 мг) + витамины группы В (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианкобаламин 1 мг) внутримышечно 2 раза в день. Пациенты оценивали выраженность боли на протяжении двух периодов: 24 ч (предоперационная боль) и через 24 ч после (послеоперационная боль). Более выраженный противоболевой эффект (уменьшение боли в покое) получен в группе «диклофенак в сочетании с витаминами группы В». Таким образом, показано, что добавление витаминов к диклофенаку ведет к усилению обезболивающего эффекта в терапии острой боли в нижних конечностях вследствие перелома или в послеоперационный период [18].

В 2016 г. М. Geller и соавт. провели ретроспективный анализ табличных данных, полученных в ходе исследования DOLOR, который показал, что комплексная терапия острой БНЧС НПВП (диклофенак 50 мг) в сочета-

нии с витаминами группы В (тиамина мононитрат 50 мг; пиридоксина гидрохлорид 50 мг; цианкобаламин 1 мг) является более эффективной по сравнению с монотерапией диклофенаком. Анализ данных основан на результатах Опросника функциональных возможностей больного (Patient Functionality Questionnaire – PFQ), состоявшего из 12 пунктов. Пациенты были разделены на группу диклофенака (Д) и группу диклофенак + витамины группы В (ДВ). Состояние пациентов оценивалось на разных этапах терапии: визит 1 – фон, визит 2 – через 3 дня терапии, визит 3 – через 5 дней терапии, визит 4 – окончание на 7-й день терапии. Улучшение общего балла PFQ наблюдалось в обеих группах лечения, хотя конкретные пункты анкеты испытуемых в группе ДВ при визите 2 показали большее улучшение в пунктах, связанных с качеством сна, мобильностью, способностью постирать и высушить белье, возможностью совершать прогулки на расстояния и сохранять равновесие. Эти результаты подтверждают ранее опубликованные данные, которые указывают на пользу сочетания витаминов с диклофенаком в лечении пациентов с БС, показывая высокую эффективность в терапии люмбаго за короткие сроки [19].

Результаты другого пост-hoc (апостериорного) анализа исследования DOLOR, выполненного М. Geller и соавт., показали, что комбинированная терапия диклофенаком и витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> оказывает дополнительное положительное влияние на восстановление подвижности у пациентов по сравнению с монотерапией диклофенаком. Эти результаты показали четкую корреляцию между подвижностью и интенсивностью боли у пациентов с болями в пояснице. Таким образом, основные цели терапии боли в поясничном отделе позвоночника заключаются в снижении боли и обеспечении нормализации функции. В этом смысле комбинация диклофенака с витаминами группы В была особенно эффективной [20].

В 2017 г. Ф.А. Хабиров и соавт. опубликовали результаты исследования, в которое были включены 100 больных 18–70 лет с вертеброгенными радикулопатиями L5–S1 с корешковым БС и оценкой боли по ВАШ более 40 из 100 мм и как минимум одним симптомом радикулопатии: снижением/отсутствием ахиллова рефлекса, парезом перонеальных мышц или трехглавой мышцы голени, снижением поверхностной (болевой, температурной) или глубокой (вибрационной) чувствительности в области дерматомов L5–S1; продолжительностью обострения заболевания более 1 мес [21]. Больные были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=50) получали препарат Нейромультивит® в виде внутримышечных инъекций 2 мл/сут ежедневно в течение 7 сут, далее по 2 мл/сут через день в течение 10 сут и базисную терапию: таблетки диклофенака натрия 100 мг 1 раз в сутки и тизанидина 2 мг 3 раза в сутки в течение 20 сут. Больные 2-й группы (n=50) получали только базисную терапию по аналогичной схеме. Обследование проводили до лечения (скрининг), на визите 1 (1-е сутки лечения), визите 2 (10-е сутки), визите

3 (20-е сутки). При оценке выраженности БС по ВАШ при визите 1 статистически значимые различия между 1-й и 2-й группой отсутствовали для значений как в состоянии покоя, так и при движении. На фоне терапии в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение ВАШ к визитам 2 и 3 ( $p < 0,001$ ), однако степень этого снижения была более выраженной в 1-й группе. Также в обеих группах отмечена значимая положительная динамика по болевому опроснику Мак-Гилла, Абердинской шкале поясничной боли, Квебекской шкале нетрудоспособности при боли в спине, но с более выраженным положительным эффектом терапии в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Спектр нежелательных явлений между группами значимо не отличался ( $p < 0,05$ ). Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что добавление препарата Нейромультивит® к базисной терапии улучшает течение вертеброгенных радикулопатий L5–S1.

В 2020 г. опубликованы результаты метаанализа, целью которого была оценка эффективности диклофенака в сочетании с витаминами группы В по сравнению

с монотерапией диклофенаком для лечения БНЧС. Показано, что комбинированная терапия была связана со значительным сокращением продолжительности лечения (около 50%) по сравнению с монотерапией диклофенаком ( $p < 0,00001$ ) [22].

Таким образом, добавление витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в терапевтических дозах в качестве вспомогательного лечения к основной терапии при БС дополнительно может способствовать уменьшению болевых ощущений и увеличению подвижности пациента. Комбинированный препарат Нейромультивит®, содержащий в своем составе витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, выпускается в двух лекарственных формах, что позволяет использовать двухэтапный подход в терапии БС: на первом этапе назначается инъекционная форма препарата Нейромультивит® для терапии пациентов с острым БС, на втором этапе – пероральная с целью профилактики хронизации и рецидивирования боли [23].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Грацианская А.Н. Нейромультивит в лечении полинейропатии. *Фарматека*. 2007;15:37-41. Grazianskaya A.N. Neuromultivitis in the treatment of polyneuropathy. *Pharmateca*. 2007;15:37-41 (in Russian).
2. Mibielli MA, Nunes CP, Scussell Jr AB et al. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Pain Studies and Treatment*. 2014;2(1):6-10.
3. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *Российский медицинский журнал*. 2013;36:1843. Kurushina O.V., Barulin A.E. Polyneuropathies in somatic diseases: the role of a neurologist in diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal*. 2013;36:1843 (in Russian).
4. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2010;7:18-20. Ametov A.S., Soluyanov T.N. The role of B vitamins in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical advice*. 2010;7:18-20 (in Russian).
5. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EMW. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. *Klin Wochenschr*. 1990;68:116-20.
6. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Einsparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akuten Lendenwirbelsäulensyndromen. *Klin Wochenschr*. 1990;68:107-15.
7. Lettko M, Schwieger G, Pudel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenacegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung*. 1986;8:22-30.
8. Kopruszinski CM, Reis RC, Chichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. *LifeSci*. 2012;91(23-24):1187-95.
9. Вялов С.С. Пациенты с поясничной невралгией: особенности терапии поясничного синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2013;12:16-22. Vyalov S.S. Patients with lumbar neuralgia: features of lumbar syndrome therapy. *The directory of the polyclinic doctor*. 2013;12:16-22 (in Russian).
10. Умарова Х.Я. Хронические болевые синдромы – применение нейротропных витаминов. *Справочник поликлинического врача*. 2013;10:48-50. Umarova H.Ya. Chronic pain syndromes – the use of neurotropic vitamins. *The directory of the polyclinic doctor*. 2013;10:48-50 (in Russian).
11. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;9:118-23. Shavlovskaya O.A. The use of B vitamins in the complex therapy of pain syndromes. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;9:118-23 (in Russian).
12. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии. *Медицинский совет*. 2013;12:38-42. Shavlovskaya O.A. Polyneuropathy: modern aspects of metabolic therapy. *Medical advice*. 2013;12:38-42 (in Russian).
13. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Международный неврологический журнал*. 2011;5(43):40-6. Levin O.S., Moseikin I.A. Vitamin B complex (Milgamma) in the treatment of discogenic lumbosacral radiculopathy. *International Journal of Neurology*. 2011;5(43):40-6 (in Russian).
14. Вознюк К.О., Чурюканов М.В., Бахтадзе М.А. Сравнение болезненности инъекций витаминов группы В, содержащих и не содержащих лидокаин. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):20-4. DOI: 10.17116/pain20201803120. Voznyuk K.O., Churyukanov M.V., Bakhtadze M.A. Comparison of the painfulness of injections of B vitamins containing and not containing lidocaine. *The Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):20-4. DOI: 10.17116/pain20201803120 (in Russian).
15. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2011;1-2:68-71. Manusharova R.A., Cherkeзов D.I. The use of Neuromultivitis in diabetic peripheral polyneuropathy. *Medical advice*. 2011;1-2:68-71 (in Russian).
16. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2001;11(2):33-5. Tokmakova A.Yu., Antsiferov M.B. The possibilities of using Neuromultivitis in the complex therapy of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2001;11(2):33-5. (in Russian).
17. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99.
18. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782.

19. Geller M, Mibielli MA, Nunes CP et al. Impact of low back pain on Quality of Life: assessment by patient functionality questionnaire and treatment results using a combination of Diclofenac plus B vitamins or Diclofenac monotherapy. *Int J Clin Med.* 2016;7:113-9.
20. Mauro Geller, Marco Antonio Mibielli, Carlos Pereira Nunes et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *Journal of drug assessment.* 2016;5(1):1-3.
21. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017;10:38-43.
22. Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Efficacy and safety of neuromultivitis in vertebrogenic radiculopathies. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;10:38-43 (in Russian).
23. Calderon-Ospina C-A et al. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine.* 2020;21(4):766-81.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромультивит®. Instructions for the medical use of the drug Neuromultivit® (in Russian).

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Шавловская Ольга Александровна** – д-р мед. наук, проф., каф. восстановительной медицины и медицинской реабилитации, АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины».  
E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

Поступила в редакцию: 02.03.2024

Поступила после рецензирования: 11.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

---

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Olga A. Shavlovskaya** – Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine.  
E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru;  
ORCID: 0000-0003-3726-0730

Received: 02.03.2024

Revised: 11.03.2024

Accepted: 14.03.2024



# Клинический случай врожденной патологии центральной нервной системы: мультикистозная трансформация полушарий головного мозга (энцефаломалиция), внутренняя гидроцефалия

А.В. Сerezhkina, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, И.И. Жизневская, А.А. Безыкина✉, М.С. Зубцова, Р.Е. Громов

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

✉abezykina@gmail.com

## Аннотация

Представлен случай мультикистозной энцефаломалиции у умершего ребенка в возрасте 1 мес 17 дней. По данным разных авторов, инфицированность цитомегаловирусом составляет от 0,1 до 14% у новорожденных, а манифестация инфекционного процесса может наблюдаться в 10–15% случаев. В динамике описываются изменения общего состояния ребенка, морфофункциональные изменения головного мозга. Приведены тактика лечения и реанимационные мероприятия в динамике. Представлен редкий случай образования огромных кист обоих полушарий головного мозга у ребенка, родившегося с перенесенной внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией. В данном наблюдении рассматривается связь перенесенной врожденной инфекции и гипоксического нарушения функций и морфологии больших полушарий головного мозга.

**Ключевые слова:** мультикистозная энцефалопатия, головной мозг, педиатрия, неонатология, клинический случай, врожденная патология, неврология.

**Для цитирования:** Сerezhkina А.В., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Жизневская И.И., Безыкина А.А., Зубцова М.С., Громов Р.Е. Клинический случай врожденной патологии центральной нервной системы: мультикистозная трансформация полушарий головного мозга (энцефаломалиция), внутренняя гидроцефалия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 63–66.

DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00362

## Clinical case of congenital pathology of the central nervous system: multicystic transformation of the cerebral hemispheres (encephalomalacia), internal hydrocephalus

Alexandra V. Serezhkina, Irina G. Khmelevskaya, Natalya S. Razinkova, Tatyana A. Minenkova, Irina I. Zhiznevskaya, Anzhelika A. Bezykina✉, Maria S. Zubtsova, Rostislav E. Gromov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉abezykina@gmail.com

## Abstract

A case of multicystic encephalomalacia in a deceased child aged 1 month 17 days is presented. The dynamics describes changes in the general condition of the child, morphofunctional changes in the brain. The tactics of treatment and resuscitation measures in dynamics are given. A rare case of the formation of huge cysts of both hemispheres of the brain in a child born with an intrauterine cytomegalovirus infection is presented. In this observation, the relationship between a congenital infection and hypoxic dysfunction and morphology of the cerebral hemispheres is considered.

**Keywords:** multicystic encephalopathy, brain, pediatrics, neonatology, clinical case, congenital pathology, neurology.

**For citation:** Serezhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Zhiznevskaya I.I., Bezykina A.A., Zubtsova M.S., Gromov R.E. Clinical case of congenital pathology of the central nervous system: multicystic transformation of the cerebral hemispheres (encephalomalacia), internal hydrocephalus. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 63–66 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00362

## Введение

Мультикистозная энцефаломалиция (МЭ) – одна из форм поражения головного мозга (ГМ), которая представлена распространенными, множественными кистами в коре, белом веществе и подкорковых образованиях ГМ у эмбриона, новорожденного и у детей раннего возраста. Важно признать псевдокисты ГМ и МЭ самостоятельными формами поражения ГМ [1]. Кисты возникают в результате гипоксически-ишемических поражений нейронов мозговой ткани в перинатальном периоде, которые являются следствием перенесенных внутриутробных инфекций (среди них выделяют ви-

русы простого герпеса, цитомегалии, краснухи, токсоплазмы, энтеробактерии, золотистый стафилококк, *Pseudomonas aeruginosa* [2–6]), кровотечений, гемолитической болезни, недоношенности, многоплодной беременности и др. Кисты могут отличаться по размерам: от мелких, видимых только в микроскоп, до крупных, занимающих почти всю поверхность полушарий ГМ.

Сегодня очень трудно отличить МЭ от других гипоксически-ишемических поражений ГМ, в том числе от перивентрикулярной и субкортикальной лейкомаляции (СЛ). Однако субкортикальная лейкомаляция наиболее характерна для доношенных детей и характери-

зуется кортикальными и субкортикальными некрозами, а к перивентрикулярной лейкомаляции относят распространенные кистозные поражения белого вещества ГМ вследствие особенностей его кровоснабжения [7] с их диссеминацией в субкортикальные области. В свою очередь, МЭ развивается в результате многоочаговых гипоксически-ишемических поражений мозговой ткани в эмбриональном и детском периоде, связанных с перенесенной внутриутробной инфекцией, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВИ), герпетической и энтеровирусной, с пороками развития сосудов, родовой травмой, недоношенностью и др. Диагностировать МЭ можно на ранней стадии благодаря ультразвуковому исследованию. Прогноз для жизни зависит от размеров и локализации кист. В случае поражения жизненно важных образований ГМ сокращается продолжительность жизни ребенка. При формировании мультикистозов ствольных и корковых структур, а также полушарий ГМ летальный исход практически неизбежен.

В качестве примера приводим историю болезни Вероники Е., возраст 1 мес 17 дней, переведенную из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей в отделение реанимации и интенсивной терапии ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница».

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне дважды перенесенного COVID-19, вторых срочных самопроизвольных родов. Вакуум-экстракция. Первый период – 7 ч 30 мин, второй период – 10 мин. Безводный промежуток – 7 ч 40 мин. Околоплодные воды мекониальные. Оценка по Апгар 1/3/4 балла. Находилась в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей 18 дней, откуда в связи с ухудшением состояния была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Состояние при рождении крайне тяжелое за счет перенесенной асфиксии, дыхательная недостаточность 3-й степени. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ): пиковое давление на вдохе (PIP) 22 мбар, положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) 6 мбар, время вдоха (Tin) 0,4 с, фракция кислорода на вдохе (FiO<sub>2</sub>) 1,0, частота дыхательных движений (ЧДД) 60/мин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 134/мин. Центральная гемодинамика стабилизирована, титрование дофамина 5 мкг/кг в минуту. Артериальное давление среднее (АДср) 81 мм рт. ст. Отмечаются клонические судороги, купированы введением диазепама, тиопентала натрия. Начата интенсивная терапия, антибактериальная терапия амикацином. Лактат при рождении 14,7. Вызвана бригада дистанционного консультативного центра ОБУЗ «Курский областной перинатальный центр». Учитывая критерии группы А, В, необходимо проведение терапевтической гипотермии. Ребенок переведен в ОБУЗ «Курский областной перинатальный центр» для дальнейшего лечения.

Общее состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое, относительно стабильное на фоне получаемой терапии. Тяжесть состояния обусловлена перенесенной острой интранатальной асфиксией, дыхательная недо-

статочность 3-й степени, НК 0-й степени. Температура тела при поступлении 34,0°C. Общее угнетение. Мышечный тонус снижен, рефлексы не вызываются, фото-реакции зрачков на свет нет. Отмечаются миоклонические судороги, проводится противосудорожная терапия. БР 1,5×1,5 см, швы сомкнуты. Кефалогематома теменной кости справа. Отек мягких тканей головы. Кожа чистая, розовая, холодная. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, отеков нет. Ребенок на ИВЛ, режим SIMV, параметры: PIP 17 мбар, РЕЕР мбар, Tin 0,4 с, FiO<sub>2</sub> 0,5, ЧДД 50/мин. На этом фоне сатурация 99%. Аускультативно дыхание проводится равномерно, ослаблено, хрипы единичные. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шума нет. ЧСС 122/мин. АДср 65 мм рт. ст. Симптом бледного пятна 3 с. Энтерально не кормился, по желудочному зонду чисто. Живот мягкий, не вздут. Перистальтика ослаблена. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стула при осмотре не было. Мочеиспускание по мочевого катетеру, мочи мало. Пупочный катетер функционирует, инфузионная терапия продолжена, начата стартовая антибактериальная терапия ампициллином сульбактамом и гентамицином в возрастных дозировках, продолжена противосудорожная терапия тиопенталом натрия, с целью купирования метаболического ацидоза начато титрование 2% гидрокарбоната натрия, Цитофлавина. По совокупности критериев группы А и В ребенку продолжена терапевтическая аппаратная контролируемая гипотермия. Учитывая тяжелую интранатальную асфиксию, с целью снижения апоптоза нервных клеток назначен эритропозтин.

При лабораторном обследовании в крови отмечался тромбоцитоз  $648 \times 10^9/\text{л}$ . Иммуноферментный анализ крови: выявлены антитела к ЦМВИ.

По данным компьютерной томографии (КТ) ГМ (рис. 1, 2) можно сделать вывод о соответствии картины

Рис. 1. КТ ГМ. МЭ.

Fig. 1. Computed tomography of the brain. Multicystic encephalomalacia.

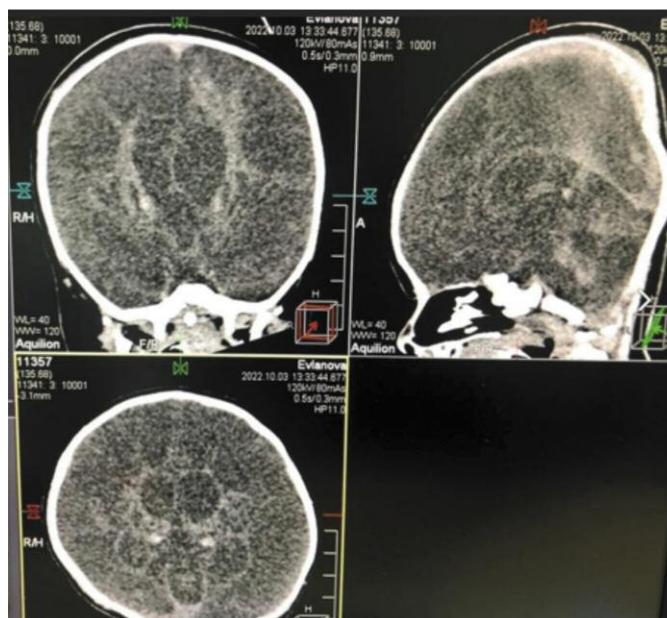


Рис. 2. КТ ГМ. МЭ.

Fig. 2. Computed tomography of the brain. Multicystic encephalomalacia.



поликистозной энцефаломалиции, внутренней гидроцефалии, деформации свода черепа, признакам двустороннего отита.

Нейросонография. Паренхима: структуры сформированы правильно. Эхогенность средняя. Рисунок извилин и борозд смазан. Определяются множественные однородные анэхогенные образования с неровными контурами диаметром от 2,0 до 14,0 мм. Межполушарная щель в сечении через тела боковых желудочков 2,8 мм (норма – до 4 мм). Субарахноидальное пространство 2,0 мм (норма ~2 мм). Желудочковая система: боковые желудочки – глубина передних рогов в сечении через межжелудочковое отверстие справа 15,5 мм, слева 19,1 мм (норма ~4,0 мм). Затылочные рога расширены, справа 10,0 мм, слева 13,0 мм. Височные рога расширены, справа 12 мм, слева 14 мм. Третий желудочек в сечении через тела боковых желудочков 12,0 мм (норма ~3 мм). Четвертый желудочек в сагиттальном сечении 10,0 мм. Срединные структуры: полость прозрачной перегородки не расширена. Полость Верге, межжелудочковые отверстия, водопровод мозга не определяются. Сосудистые сплетения: контуры ровные, структура однородная. В области задней черепной артерии определяется анэхогенное однородное образование размерами 23,0×12,0 мм. Заключение: расширение внутренних ликворосодержащих пространств. Эхопризнаки перивентрикулярной лейкомаляции. Эхопризнаки гипоксически-ишемических изменений структур мозга.

КТ органов грудной клетки: снижение пневмотизации правого легкого (вероятнее за счет бронхообструкции, однако нельзя однозначно исключить инфильтративный компонент), очаговые изменения верхней доли левого легкого, признаки отека медиастинальной клет-

чатки, аксиллярной клетчатки, дополнительное образование правого надпочечника.

На электроэнцефалографии (ЭЭГ) отмечалось генерализованное подавление фоновой активности, свидетельствующее о глубоком угнетении коры и срединных структур: на протяжении всей записи регистрируется паттерн распада «малой электрической продукции». ЭЭГ-паттерн относится к прогностически неблагоприятным.

По данным электрокардиографии ритм синусовый с ЧСС 130/мин. Электрическая ось сердца не отклонена вправо. Удлинение интервала QT до 470 мс. Гипертрофии миокарда нет. Нарушений ритма нет. Перикард не изменен.

При осмотре окулистом были получены данные: OU ретинальные кровоизлияния, кератопатия, конъюнктивит, синдром сухих глаз.

При осмотре неврологом было дано заключение: врожденная патология центральной нервной системы – мультикистозная трансформация полушарий ГМ (энцефаломалиция), внутренняя гидроцефалия. Генерализованная внутриутробная инфекция (COVID-19, краснуха, цитомегаловирус). Кома III.

Из сопутствующей патологии отмечено: внутриутробная двусторонняя пневмония тяжелой степени, затяжное течение. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Кровоизлияние в надпочечники. Реактивный гепатит. OU ретинальные кровоизлияния. Кератопатия. Конъюнктивит, синдром сухих глаз. Открытое овальное окно. Двусторонний отит. Деформация костей свода черепа. Позиционные отеки. Диффузные изменения поджелудочной железы, паренхимы почек.

Во время пребывания в стационаре девочка находилась на искусственном питании, вскармливалась смесью Нутрилак 1 по 60–80 мл 8 раз в день. Получала терапию: ТиелВел 125 мг 4 раза в день внутривенно капельно, флуконазол 20 мг 1 раз в три дня внутривенно капельно, фуросемид по 0,5 мл 2 раза в день внутривенно струйно, дексаметазон 0,3 мл 3 раза в день внутривенно струйно, гепарин 1000 МЕ/сут внутривенно капельно, витамин D<sub>3</sub> по 2 капли 1 раз в день, верошпирон 25 мг по ¼ таблетки 2 раза в день, местно в оба глаза Окомистин по 1 кап 4 раза в день, Вексипин по 1 капле 6 раз в день, Корнерегель по 1 капле 4 раза в день.

На фоне проводимой терапии, искусственной вентиляции легких, инфузионной терапии произошла асистолия. Проводились реанимационные мероприятия согласно протоколу. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, была констатирована биологическая смерть ребенка.

## Заключение

По результатам лабораторных исследований у ребенка были выявлены антитела к ЦМВИ, что свидетельствует о внутриутробном проникновении вируса от матери к плоду. Врожденная ЦМВИ явилась причиной развития у пациента тяжелой формы поражения ГМ, в том числе образования множественных кист в коре, бе-

лом веществе и подкорковых образованиях мозга. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым и нестабильным на протяжении всего время пребывания в стационаре за счет неврологической симптоматики, дыхательной недостаточности. Двигательная активность отсутствовала. Ребенок вскармливался смесью, получал необходимую терапию в виде глюкокортикостероидов, витаминов, антибиотиков, диуретиков, антикоагулянтных средств. Проводились реанимационные мероприятия. Исход летальный.

Таким образом, внутриутробное инфицирование ЦМВИ может привести к серьезным гипоксически-

ишемическим поражениям ГМ, в частности к МЭ. Наиболее опасным представляется первичное инфицирование цитомегаловирусом во время беременности [8]. Анализ историй болезни, собранных на протяжении 34 лет, показал, что в 6 из 7 случаев были осложненные роды и родоразрешение [9]. Состояние плода после рождения крайне тяжелое. Прогноз для жизни и здоровья новорожденного неблагоприятный.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Логосфера, 2014.  
Vlasyuk V.V. Pathology of the brain in newborns and young children. Moscow: Logosphere, 2014 (in Russian).
- Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. М.: Медицина, 2004 (in Russian).  
Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. Moscow: Medicine, 2004.
- Сорокина М.Н., Безух С.М. Поражения нервной системы при герпетической инфекции. СПб., 1996.  
Sorokina M.N., Bezukh S.M. Damage to the nervous system due to herpetic infection. Saint Petersburg, 1996 (in Russian).
- Deshmukh CT et al. Hydranencephaly multicystic encephalomalacia: association with congenital rubella infection. *Indian Pediatr* 1993;30(2):253-7.
- Lyen K et al. Multicystic encephalomalacia due to fetal viral encephalitis. *Eur J Pediatr* 1981;37(1):11-6.
- Leonard JR et al. MR imaging of herpes simplex type 1 encephalitis in infants and young children: a separate pattern of findings. *Am J Roentgenol* 2000;174(6):1651-5.
- Юсупова Э.Ф., Гайнетдинова Д.Д. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(4).  
Yusupova E.F., Gainetdinova D.D. Periventricular leukomalacia: etiology, pathogenesis, clinical picture, outcomes. *Issues of modern pediatrics*. 2010;9(4) (in Russian).
- Германенко И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2009; с. 11-12, 28.  
Germanenko I.G., Kudin A.P. Cytomegalovirus infection in children. Educational and methodological manual. Minsk: BSMU, 2009; p. 11-12, 28 (in Russian).
- Weidenheim KM, Bodhireddy SR, Nuovo GJ et al. Multicystic encephalopathy: review of eight cases with etiologic considerations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54(2):268-75.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Серезжкина Александра Владимировна** – ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Хмелевская Ирина Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Разинькова Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Миненкова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Жизневская Ирина Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Безыкина Анжелика Александровна** – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Курский ГМУ». E-mail: abezykina@gmail.com

**Зубцова Мария Сергеевна** – студентка 6-го курса фармацевтического фак-та ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Громов Ростислав Евгеньевич** – студент 3-го курса стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «Курский ГМУ». E-mail: RostisLove24@ya.ru

Поступила в редакцию: 18.12.2023

Поступила после рецензирования: 29.12.2023

Принята к публикации: 11.01.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alexandra V. Serezhkina** – Assistant, Kursk State Medical University

**Irina G. Khmelevskaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk State Medical University

**Natalya S. Razinkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University

**Tatyana A. Minenkova** – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University

**Irina I. Zhiznevskaya** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University

**Anzhelika A. Bezykina** – Student, Kursk State Medical University. E-mail: abezykina@gmail.com

**Maria S. Zubtsova** – Student, Kursk State Medical University

**Rostislav E. Gromov** – Student, Kursk State Medical University. E-mail: RostisLove24@ya.ru

Received: 18.12.2023

Revised: 29.12.2023

Accepted: 11.01.2024



Клинический случай

# Клинический случай тяжелого течения геморрагического васкулита

Л.А. Филимонова<sup>1</sup>, Ю.А. Згура<sup>1</sup>, Р.А. Яскевич<sup>1,2</sup>, Е.Л. Давыдов<sup>1✉</sup>, М.Л. Россовская<sup>3</sup>,  
Е.А. Дельвер<sup>3</sup>, Е.В. Капустина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение «Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия;

<sup>3</sup> КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия  
✉ devgenii@bk.ru

## Аннотация

Диагностика системных васкулитов нередко вызывает трудности в клинической практике. Представлен клинический случай характеризующейся полиорганной и коморбидной патологией. Манифестация заболевания кишечным кровотечением явилась поводом для диагностирования тяжелого язвенного колита. Появление характерной геморрагической сыпи, а затем почечной патологии с гематурией и тяжелым нефротическим синдромом позволило установить правильный диагноз.

**Ключевые слова:** геморрагический васкулит, кишечное кровотечение, нефротический синдром.

**Для цитирования:** Филимонова Л.А., Згура Ю.А., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л., Россовская М.Л., Дельвер Е.А., Капустина Е.В. Клинический случай тяжелого течения геморрагического васкулита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 67–71. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00363

Clinical Case

## A clinical case of severe hemorrhagic vasculitis

Lyudmila A. Filimonova<sup>1</sup>, Julia A. Zgura<sup>1</sup>, Roman A. Yaskevich<sup>1,2</sup>, Evgeny L. Davydov<sup>1✉</sup>,  
Maria L. Rossovskaya<sup>3</sup>, Elena A. Delver<sup>3</sup>, Ekaterina V. Kapustina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia  
✉ devgenii@bk.ru

## Abstract

Diagnosis of systemic vasculitis often causes difficulties in clinical practice. A clinical case characterized by multiple organ and comorbid pathology is presented. The manifestation of intestinal bleeding was the reason for the diagnosis of severe ulcerative colitis. The appearance of a characteristic hemorrhagic rash, followed by renal pathology with hematuria and severe nephrotic syndrome, made it possible to establish the correct diagnosis.

**Keywords:** hemorrhagic vasculitis, intestinal bleeding, nephrotic syndrome.

**For citation:** Filimonova L.A., Zgura Yu.A., Yaskevich R.A., Davydov E.L., Rossovskaya M.L., Delver E.A., Kapustina E.V. A clinical case of severe hemorrhagic vasculitis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 67–71 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00363

## Введение

Системные васкулиты (СВ) – это группа разнородных заболеваний, протекающих с воспалением и некрозом стенок сосудов, вызывающих ишемию органов и тканей, кровоснабжающихся пораженными сосудами [1, 2]. Наиболее частым вариантом СВ является геморрагический васкулит (ГВ). В современной классификации СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) он представлен как IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейн–Геноха) или васкулит с IgA иммунными депозитами [3].

Тяжесть заболевания обусловлена системными проявлениями, а именно изменениями со стороны органов пищеварительной системы, с развитием гепатита, панкреатита, с поражением кишечника и почек. Почки во-

влекаются в процесс более чем у половины больных, страдающих ГВ, с последующим формированием IgA-нефропатии, нефротическим синдромом и развитием хронической болезни почек [4, 5]. Наиболее типичным морфологическим признаком поражения почек при ГВ является наличие депозитов IgA в эндотелии капилляров и мезангиуме клубочков, утолщение капиллярных петель, пролиферация эндотелия сосудов, фибриноидное набухание их стенки, лимфогистиоцитарная инфильтрация капилляров, периваскулярное воспаление почечных артериол, клубочков, канальцев и стромы почки [6, 7]. Прогноз ГВ при IgA-нефропатии значительно хуже. У 50–80% заболевших взрослого населения клиника осложняется развитием нефротического синдрома, у 10–12% – нарушением функции почек [8, 9].

Кожные высыпания при ГВ являются диагностическим маркером заболевания и наблюдаются у всех больных в различные периоды заболевания. Европейской лигой борьбы с ревматизмом (EULAR) совместно с Организацией международных исследований детской ревматологии (PRINTO) и Европейским обществом детской ревматологии (PRES) разработаны современные диагностические критерии ГВ (EULAR/PRINTO/PRES, 2010), они представлены пурпурой или петехиями и дополнительно одним из следующих критериев: 1) боли в животе; 2) воспаление или боли в суставах; 3) поражение почек; 4) лейкоцитокластический васкулит с предшествующим накоплением IgA или пролиферативный гломерулонефрит с предшествующим накоплением IgA. Для постановки диагноза необходимо как минимум 2 критерия: наличие пурпуры или петехий – обязательный критерий и как минимум 1 дополнительный критерий [10, 11].

Поражение желудочно-кишечного тракта реже диагностируется у пациентов с ГВ, при легком течении может протекать бессимптомно, при тяжелых формах может вызывать серьезные осложнения. Клинически это проявляется болями в животе, часто интенсивными, спастического характера, тошнотой, рвотой, диареей с кровянистыми выделениями, лихорадкой, слабостью, может развиваться тяжелая энтеропатия с потерей белка, больные быстро теряют в весе [12, 10]. При поражении сосудов слизистой оболочки кишечника, может развиваться тяжелое кровотечение с признаками постгеморрагической анемии. Ряд клинических наблюдений подтверждает выраженность кожных проявлений с риском желудочно-кишечных кровотечений, с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, с нарушением их функции и развитием тяжелых осложнений [13–17].

**Цель исследования.** Рассмотрение примера тяжелого течения ГВ у больного 68 лет, осложненного желудочно-кишечным кровотечением, с последующим развитием IgA-нефропатии.

### Клинический случай

Пациент В., 68 лет, в августе 2022 г. обратился к дерматологу поликлиники по месту жительства с жалобами на кожные высыпания в области ладоней, подошв. При осмотре на коже ладоней, подошв на фоне эритемы определялись серопапулы, мелкопластинчатое шелушение. Был выставлен диагноз экзема ладоней и подошв, назначено наружное лечение: антигистаминные препараты, мази с глюкокортикостероидами (ГКС) без эффекта. Через 2 нед у пациента появился жидкий стул черного цвета до 4–6 раз в сутки, боли в желудке и животе, рвота съеденной пищей. Родственниками вызвана бригада «Скорой помощи», пациент госпитализирован в хирургический стационар. Проведена консультация хирурга в приемном покое, данных за острую хирургическую патологию не выявлено, в госпитализации отказано. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) обнаружены признаки рубцовых из-

менений. Пациент проконсультирован терапевтом. С диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия II функционального класса (ФК), ПИКС (инфаркт миокарда неизвестной давности), гипертоническая болезнь 2-й степени (риск 3-й), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I степени (II ФК по NYHA), пациент отправлен домой под наблюдение участкового терапевта.

На следующий день усилилась диарея с обильным выделением крови до 8–12 раз в сутки, боли в животе, выраженная слабость, повышение температуры до 37 °С; вызвана бригада «Скорой помощи», пациент доставлен вновь в приемный покой хирургического отделения, осмотрен хирургом, с диагнозом «кишечное кровотечение» госпитализирован.

При поступлении беспокоили жалобы на слабость, сильные боли в животе, жидкий стул с кровью до 12 раз в сутки, лихорадка 37,7 °С, высыпания на коже ног и рук геморрагического характера, мелко-пятнистые, отеки и боль в голеностопных суставах, темный цвет мочи.

В анамнезе заболевания: заболел в августе 2022 г., когда появились кожные высыпания в области ладоней, подошв, лечился у дерматолога без улучшения. За месяц похудел на 14 кг.

Семейный анамнез по патологии почек и системных заболеваний соединительной ткани не прослеживается. В армии служил. Курит с 1974 г. около 1 пачки в день. Отдаленный почечный анамнез – мочекаменная болезнь с самостоятельным отхождением камней в 1975 г. Повышение артериального давления (АД) в течение года максимально до 196/100 мм рт. ст., болей в сердце стенокардического характера не отмечает. Аллергический анамнез не отягощен.

*Данные объективного обследования.* Состояние ближе к тяжелому. Кожные покровы бледные, отеки голеностопных суставов, на голенях, нижней трети бедер и на верхних конечностях, на плечах и предплечьях сыпь геморрагического характера, местами склонность к слиянию, с симметричным расположением. АД – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 98 в мин, частота дыхания – 22 в мин. В легких без патологии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Язык влажный, обложен беловатым налетом, живот мягкий, болезненный при пальпации, без четкой локализации, симптомов раздражения брюшины нет.

*Результаты лабораторных и инструментальных исследований.* В анализе крови: Hb – 85 г/л; эритроциты –  $3,2 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $11,6 \times 10^9$ , СОЭ – 43 мм/ч. В анализе мочи белок – 2,8 г/л; эритроциты сплошь. Анализ кала на скрытую кровь – резко положительный.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 95 в мин, ЭОС отклонена влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), рубцовые изменения в стенке левого желудочка.

Эхокардиография: склероз аорты с кальцинозом кольца и створок аортального клапана 1-й степени, аорта расширена в области корня, аортальная недостаточность 0–1-й степени; расширена полость левого

предсердия, гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1-му типу; кальциноз кольца и створок митрального клапана 1-й степени; митральная недостаточность 1–2-й степени; сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная; участки гипокинезии: 7-й сегмент миокарда левого желудочка; недостаточность трехстворчатого клапана 1–2-й степени; легочная гипертензия; систолическое давление в легочной артерии – 36 мм рт. ст.

Фиброгастроуденоскопия (ФГДС): диффузный поверхностный гастрит с очагами гиперплазии в теле желудка, дуоденогастральный рефлюкс; эрозии в теле желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия.

Протокол эндоколоноскопии (фиброколоноскопия – ФКС): илеоцекальный отдел без особенностей, стенки толстой кишки эластичны, слизистая нисходящего отдела ободочной кишки диффузно гиперемирована, с множественными эрозиями, местами язвами со слизисто-гнойным налетом. Взята биопсия. Заключение: язвенный колит нисходящего отдела ободочной кишки, высокой степени активности. По результатам колоноскопии с биопсией – единичные эрозии до 0,3–0,5 см в диаметре в 20 см от ануса.

**Консультации узких специалистов.** Консультация гастроэнтеролога: язвенный колит, левосторонний тотальный колит, впервые выявленный (?), тяжелое течение; состояние после кишечного кровотечения; железодефицитная анемия средней степени тяжести; эрозивный гастрит.

Консультация терапевта: ГВ, вторичный, смешанная форма, с поражением почек, нефротический синдром; тяжелое течение; ИБС, стенокардия II ФК, ПИКС (инфаркт миокарда неизвестной давности), гипертоническая болезнь 3-й степени (риск 4-й), сердечная недостаточность IIIА (III ФК по NYHA).

Лекарственная терапия. Метилпреднизолон 40 мг/сут и препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) сульфасалазин 4 г/сут, блокаторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-гистаминовые рецепторы, мочегонные, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Через неделю состояние улучшилось, диарея 2–3 раза в сутки, без примеси крови. Диагноз: язвенный колит, умеренной степени активности, продолжает получать ГКС и 5-АСК в прежней дозе, рекомендовано продолжить лечение в отделении гастроэнтерологии.

Через 12 дней приема преднизолона стали беспокоить сильные боли в эпигастрии, без четкой связи с приемом пищи, дважды рвота съеденной пищей с прожилками крови. На ФГДС – язва тела желудка (1,3×0,8×0,4 см), множественные свежие эрозии. Больной продолжил прием сульфасалазина 4,0 г/сут, дозу метилпреднизолона снизили до 20 мг/сут, увеличили дозу антисекреторных препаратов и антацидов. Болевой синдром купирован, на контрольной ФГДС – стадия

рубцевания. Пациент выписан на амбулаторное лечение, которое принимал не в полном объеме, самостоятельно отменил ГКС.

Состояние больного ухудшилось, усилилась слабость, моча темного цвета, стали нарастать отеки до уровня нижней трети бедра и на лице. При проведении амбулаторного обследования выявлена массивная протеинурия с суточной потерей белка до 4,0 г/л; диспротеинемия сыворотки крови. Скопление жидкости в брюшной, плевральной и полости перикарда при УЗ-исследовании. Проводимая терапия в течение месяца (мочегонные, петлевые диуретики, верошпирон, препараты калия и 5-АСК) эффекта не дала.

В связи с ухудшением общего состояния 16.11.2022 пациент госпитализирован в неврологическое отделение городской больницы скорой медицинской помощи г. Красноярск (КМКБСМП им. Н.С. Карповича), где при дополнительном обследовании получены следующие результаты.

**Лабораторные данные.** Клинический анализ крови: гемоглобин – 83 г/л, эритроциты – 2,96 млн, гематокрит – 26,1%; тромбоцитов – 496 тыс. СОЭ – 37 мм/ч. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок – 40,8 мг/л; ревматоидный фактор – отрицательно; глюкоза – 4,54 ммоль/л; билирубин общий – 23,2 мкмоль/л; прямой 4,1 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза – 11,2 Ед; аспаратаминотрансфераза – 23,3 Ед; креатинин – 102 мкмоль/л; мочевины – 6,2 ммоль/л; азотемические показатели крови в норме, общий белок – 35,8 г/л, соотношение альбумин/глобулины – 0,7 (при норме 1,2–2,0), альбумины – 19,25 г/л; холестерин общий – 3,8 ммоль/л; триглицериды – 2,69; липопротеины низкой плотности – 1,31; калий сыворотки – 2,86; хлор – 135,7;

Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 1,29; протромбиновый индекс – 67%; фибриноген – 3,2 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время – 34,2 с; антитромбин III – 93%; диурез – 1100 мл. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1012, лейкоциты – 2–4–6 в поле зрения, эритроциты неизмененные – 15–20 в поле зрения; эритроциты измененные 20–25–30 в поле зрения, белок мочи – 2,1 г/л, суточная потеря белка до 3,8–4,3 г/л, белок Бенц–Джонса в моче – отрицательный.

Антитела IgG к кардиолипину – отрицательно; антитела IgG к нативной ДНК – 1,8 МЕ/мл; аутоиммунная панель, антитела к экстрагируемым ядерным антигенам 6 антигенов (SS-A; SS-B; SM; RNP/Sm; Scl-70; Jo-1) – отрицательно.

УЗИ органов брюшной полости и почек: асцит, гепатомегалия, диффузные изменения в печени и в поджелудочной железе, атеросклероз брюшного отдела аорты.

Лабораторные данные: микрореакция преципитации на сифилис, ВИЧ, антиген SARS-CoV-2 не обнаружены.

В стационаре выставлен диагноз: ГВ с поражением кожи (васкулитно-пурпурные высыпания в анамнезе), кишечника (острые язвы желудка, ректосигмоидного

отдела толстой кишки), почек (нефротический синдром, микрогематурия), неуточненной этиологии. Осложнение: асцит.

Сопутствующий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения II ФК, полная блокада ЛНПГ, ХСН IIa (III ФК по NYHA) с сохраненной фракцией выброса, гипертоническая болезнь 3-й степени, риск 4-й, атеросклероз брюшного отдела аорты, хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронического воспаления) средней тяжести.

В отделении получал лечение ГКС (преднизолон 60 мг/сут внутривенно), препараты 5-АСК 4 г/сут; дезагреганты, блокаторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, мочегонные, статины, ингибиторы АПФ. Были проведены инфузии альбумина (10%, 100 мл) ежедневно в течение недели.

В результате проводимой терапии состояние больного улучшилось, регрессировали боли в животе и желудке, протеинурия уменьшилась, суточная потеря белка до 1,6 г, обратное развитие геморрагической сыпи с появлением пигментации на месте разрешения. Выполнена нефробиопсия для уточнения характера нефротического синдрома, гистологическая дифференциальная диагностика с амилоидозом на фоне воспалительных заболеваний кишечника. По данным морфологического исследования, подтвержден IgA-пролиферативный гломерулонефрит, ассоциированный с ГВ.

Проведена повторная эндоскопия (ФКС): стенки толстой кишки эластичны, слизистая нисходящего отдела ободочной кишки умеренно гиперемирована, единичные эрозии, покрыты фибрином.

ФГДС: диффузный поверхностный гастрит с очагами гиперплазии в теле желудка, дуоденогастральный рефлюкс. Для исключения вторичного ГВ проведен онкопоиск с последующей консультацией онколога, диагноз исключен.

Пациент был выписан с улучшением под амбулаторное наблюдение нефролога/ревматолога. Рекомендована повторная госпитализация через 1,0–1,5 мес. Назначено специфическое лечение: преднизолон – 5 мг по 4 таблетки утром, сульфасалазин – 500 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки.

## Заключение

Представленный клинический случай тяжелого течения ГВ и сложности его диагностики были обусловлены возрастом пациента (68 лет), когда крайне редко диагностируются первичные формы ГВ. Также сложность в диагностике заболевания была вызвана поздним появлением характерной геморрагической сыпи типичной локализации. Кожные проявления в дебюте заболевания носили неспецифический характер, и была диагностирована экзема ладоней и подошв.

Дальнейшее прогрессирование заболевания с развитием клиники кишечной формы ГВ осложнилось тяжелым кровотечением, состояние больного прогрессивно ухудшалось, присоединились и нарастали симптомы поражения почек и тяжелого нефротического синдрома, генез которого до конца был не ясен. Госпитализация в отделение нефрологии позволила провести полное клиническое обследование для уточнения характера нефротического синдрома и верификации диагноза. Проведенный онкопоиск и консультация онколога исключили вторичный характер ГВ. Результаты нефробиопсии справа позволили диагностировать IgA-нефропатию, ассоциированную с ГВ.

Таким образом, неспецифическая клиническая картина, которая нередко встречается при системных васкулитах, затрудняет диагностику этой группы заболеваний. Наш клинический пример наглядно это демонстрирует.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2023.  
Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Clinic, diagnosis and principles of treatment of major rheumatic diseases. St. Petersburg: SpetsLit, 2023 (in Russian).
- Усанова А.А., Гуранова Н.Н. Нефрология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.  
Usanova A.A., Guranova N. N. Nephrology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).
- Berthelot L, Jamin A, Viglietti D et al. Value of biomarkers for predicting immunoglobulin A vasculitis nephritis outcome in an adult prospective cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1579-90. DOI: 10.1093/ndt/gfx300
- Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В. и др. От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив*. 2018;10:110-14.  
Gulyaev S.V., Strizhakov L.A., Moiseev S.V. et al. From Schenlein–Heinoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Therapeutic archive*. 2018;10:110-14 (in Russian).
- Audemard-Verger A., Terrier B., Dechartres A. et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1862–70. DOI: 10.1002/art.40178
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2023.  
Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. St. Petersburg: SpetsLit, 2023 (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2019.  
Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of the main syndromes and symptoms in diseases of the kidneys and urinary tract. Moscow: Practical medicine, 2019 (in Russian).]
- Heineke MH, Ballering AV, Jamin A et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönleinpurpura). *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1246-53. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.009/
- Sunderkötter C, Golle L, Pillebout E et al. Pathophysiology and clinical manifestations of immune complex vasculitides. *Front Med (Lausanne)*. 2023;3(10):1103065. DOI: 10.3389/fmed.2023.1103065
- Шаймуратов Р.И., Шарипова Р.Р., Сафаргалиева Л.Х. и др. Геморрагический васкулит взрослых (обзор литературы и демонстрация клинического наблюдения). *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(6):75-9. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6)75-9  
Shaimuratov R.I., Sharipova R.R., Safargalieva L.H. et al. Hemorrhagic vasculitis in adults (literature review and demonstration of clinical observation). *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2020;13(6):75-9. DOI: 10.20969/VSKM.20.13(6)75-9 (in Russian).

11. Усанова А.А. Клинические нормы. *Нефрология*. М.: ГЭОТАР-Медиа., 2020.  
Usanova A.A. Clinical norms. *Nephrology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian).
12. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Гастроинтестинальные проявления системных васкулитов: спектр клинических симптомов, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология*. 2019;4:291-304. DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405  
Golovach I.Yu., Yagudina E.D. Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis: spectrum of clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2019;4:291-304. DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405 (in Russian).
13. Zhang X, Xie X, Shi S et al. Plasma galactose-deficient immunoglobulin A1 and loss of kidney function in patients with immunoglobulin A vasculitis nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2117-23. DOI: 10.1093/ndt/gfz151
14. Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Systemic vasculitis and the gut. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):33-8. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000344
15. Nam EJ, Kim GW, Kang JW et al. Gastrointestinal bleeding in adult patients with Henoch-Schönlein purpura. *Endoscopy*. 2014;46(11):981-6. DOI: 10.1055/s-0034-1377757
16. Shao X, Li H, Chen T et al. Association of the Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Gastrointestinal Involvement of Immunoglobulin a Vasculitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023;5(16):359-67. DOI: 10.2147/CCID.S398134
17. Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol*. 2022;13:921864. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921864

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Филимонова Людмила Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: selinala@mail.ru; ORCID: 0009-0000-8341-6068

**Згура Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: julia.zg@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7239-4324

**Яскевич Роман Анатольевич** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; вед. науч. сотр. группы патологии сердечно-сосудистой системы, ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». E-mail: holter-24@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; Researcher ID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200

**Давыдов Евгений Леонардович** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

**Россовская Мария Львовна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием нефрологии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». E-mail: mross@mail.ru; ORCID: 0009-0000-6189-4771

**Дельвер Елена Анатольевна** – врач-нефролог, отд-ние нефрологии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». E-mail: dapidur@mail.ru; ORCID: 0009-0002-6058-9331

**Капустина Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: as-pirinka5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9528-2781

Поступила в редакцию: 07.12.2023

Поступила после рецензирования: 15.12.2023

Принята к публикации: 28.12.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ljudmila A. Filimonova** – Cand. Sci. (Med.), Professor Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: selinala@mail.ru; ORCID: 0009-0000-8341-6068

**Julia A. Zgura** – Cand. Sci. (Med.), Professor Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: julia.zg@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7239-4324

**Roman A. Yaskевич** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Research Institute of medical problems of the North – a separate division of FITZ KSC SB RAS. E-mail: holter-24@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; ResearcherID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200

**Evgeny L. Davydov** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devge Войно nii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

**Maria L. Rossovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care Named after N.S. Karpovich. E-mail: mross@mail.ru; ORCID: 0009-0000-6189-4771

**Elena A. Delver** – Nephrologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care Named after N.S. Karpovich. E-mail: dapidur@mail.ru ; ORCID: 0009-0002-6058-9331

**Ekaterina V. Kapustina** – Cand. Sci. (Med.), Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: as-pirinka5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9528-2781

Received: 07.12.2023

Revised: 15.12.2023

Accepted: 28.12.2023



Клинический случай

# Клиническая картина вторичного периода сифилиса у ВИЧ-инфицированных больных

Л.И. Глебова<sup>1</sup>, Е.В. Задионченко<sup>1✉</sup>, А.В. Шалангина<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>Филиал «Клиника им. В.Г. Короленко», ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉z777kat@inbox.ru

## Аннотация

Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), до сих пор остаются в центре внимания врачей. Особый интерес представляют сочетанные случаи половых инфекций. Наиболее интересными и сложными в плане диагностики и лечения являются пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими заболеваниями. Венерологи наблюдают тяжелое течение хронических дерматозов у лиц с ВИЧ-инфекцией, нетипичное течение других инфекций, отсутствие эффекта от классических методов лечения. Работа посвящена наблюдению за ВИЧ-инфицированными пациентами с наличием сифилиса во время их нахождения на стационарном лечении в венерологическом отделении филиала «Клиника им. В.Г. Короленко», ГБУЗ МНПЦДК. Приведен дифференциальный диагноз проявлений вторичного сифилиса у этих больных и особенности течения болезни.

**Ключевые слова:** инфекции, передающиеся половым путем, сифилис, вторичный сифилис, ВИЧ-инфекция, сифилитическая плешивость, розеолезная сыпь.

**Для цитирования:** Глебова Л.И., Задионченко Е.В. Клиника вторичного периода сифилиса у ВИЧ-инфицированных больных. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (1): 72–77. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00364

Clinical Case

## Clinical presentation of secondary syphilis in HIV-infected patients

Larisa I. Glebova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Zadionchenko<sup>1✉</sup>, Anna V. Shalaginova<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center for dermatology and Cosmetology branch "Clinic V.G. Korolenko", Moscow, Russia

✉z777kat@inbox.ru

## Abstract

Predominantly sexually transmitted infections (STIs) continue to be of concern to physicians. Particularly interesting are cases of combined STIs. Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) and other diseases pose the most challenging diagnostic and treatment scenarios. Venereologists observe severe manifestations of chronic dermatoses in individuals with HIV infection, atypical courses of other infections, and lack of response to conventional treatment methods. This study focuses on monitoring HIV-infected patients with syphilis during their hospitalization in the venereology department of the V.G. Korolenko Clinic, a branch of the State Budgetary Healthcare Institution Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. The study presents a differential diagnosis of secondary syphilis manifestations in these patients and discusses the peculiarities of the disease course.

**Keywords:** sexual transmitted infections, syphilis, secondary syphilis, HIV infection, syphilitic alopecia, roseola rash.

**For citation:** Glebova L.I., Zadionchenko E.V., Shalaginova A.V. Clinical Presentation of Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients. Clinical review for general practice. 2024; 5 (1): 72–77 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00364

В последние 10–15 лет в венерологические отделения (ВО) на стационарное лечение все чаще поступают молодые люди (20–30 лет) с клиническими проявлениями сифилиса кожи, инфицированные ВИЧ. ВИЧ-инфекцию эти больные сифилисом в большинстве случаев имеют уже в течение 5–7 лет, многие из них состоят на учете в Московском городском центре профилактической борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД), Некоторые из них получают антиретровирусную терапию. Практически все они являются лицами нетрадиционной сексуальной ориентации, практикуют оральный секс, имеют клинические проявления первичного периода сифилиса на слизистых оболочках: на губах, в полости рта и в области ануса [1].

Учитывая отсутствие иммунитета при сифилисе, эти молодые люди заражаются им неоднократно, причем свой анамнез они обычно скрывают от врачей. После лечения в стационаре они опять возвращаются в свою прежнюю среду, в те же компании, продолжают половую жизнь с теми же половыми партнерами. Большинство из них имеет возможность повторного заражения не только сифилисом, но и другими половыми инфекциями, а также могут являться источниками заражения ВИЧ-инфекцией других новых лиц из их окружения. В наше время сифилис хорошо лечится антибиотиками, проблемы санации организма от этого заболевания глубоко изучены сифилидологами. [2]. Однако с вирусом иммунодефицита человека дело обстоит несколько иначе. На-

личие сифилиса может увеличивать вероятность заражения вирусом иммунодефицита, особенно при незащищенном половом контакте, кроме того, может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции [3].

ВИЧ-инфекция сегодня по-прежнему является хроническим неуклонно прогрессирующим заболеванием, при отсутствии лечения которого неизбежно наступает фатальный исход. Однако за годы наблюдений за такими больными было замечено, что у отдельных инфицированных людей заболевание прогрессирует медленно или не прогрессирует вовсе: таким пациентам удается без всякого лечения поддерживать «нормальный» уровень клеток CD4 и, соответственно, избегать развития оппортунистических инфекций [4].

В зависимости от характера развития основных патогенетических механизмов ВИЧ-инфекции и темпа формирования иммунодефицита всех больных принято делить на несколько групп. Первая группа – лица, у которых развитие необратимого иммунодефицита СПИДа наступает в течение первых лет после инфицирования. Вторую группу составляют больные со сравнительно быстро прогрессирующей формой заболевания. СПИД у них формируется в течение 2–5 лет. К третьей группе относятся пациенты с медленным развитием болезни, которая в течение длительного времени остается в бессимптомной стадии, когда уровни CD4-клеток сохраняются в пределах физиологической нормы в течение 10 лет и более [5].

Ученые активно изучают и развивают подходы к ведению и лечению таких пациентов. Представление о том, что люди с ВИЧ-инфекцией могут прожить не более 10–12 лет, изменилось. Существуют клинические наблюдения, когда после заражения ВИЧ-инфицированные не принимали никакого лечения по 15 лет и тем не менее находились в полном здравии. Возможные причины такого течения инфекции кроются в особенностях индивидуального иммунного ответа человека. Тем не менее для основной массы ВИЧ-инфицированных нужны химиопрепараты, подавляющие репродукцию вируса. Именно они позволяют существенно увеличить сроки жизни пациентов на 12–20 лет. Более того, в крови людей получающих антиретровирусную терапию содержится невысокое количество вируса, что делает их менее заразными. Отчего это происходит?

Ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции, за исключением увеличения лимфоузлов, проходят, в дальнейшем, в течение нескольких лет, другие клинические признаки ВИЧ-инфекции у зараженных лиц также могут не обнаруживаться. В этот период сохраняется активность ВИЧ и происходит медленное снижение количества CD4-клеток. Когда защитные силы организма ослабевают, у пациента начинают возникать разнообразные оппортунистические заболевания, тяжесть которых нарастает по мере снижения количества CD4-клеток. При значительном падении уровня CD4-клеток оппортунистические поражения приобретают угрожающий для жизни характер [6].

Рис. 1. Больной Г., 19 лет. Вторичный сифилис. Розеолезная сыпь.  
Fig. 1. Patient G, age 19 years. Secondary syphilis. Faint pink maculopapular (roseola-like) rash.



В венерологическом отделении филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» мы наблюдали двух молодых пациентов, госпитализированных со вторичным сифилисом, имевших ВИЧ-инфекцию в течение от одного года до трех лет. Приводим наши наблюдения.

### Клинический случай 1 (рис. 1)

Больной Г., 19 лет, переведен из поликлиники МНПЦД в венерологическое отделение филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» с диагнозом: сифилис вторичный кожи, реинфекция (обильная розеолезная сыпь туловища, полиаденит.). В анамнезе ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая. Состоит на учете в МГЦ СПИД с 2022 г. Антитела к ВИЧ обнаружены. Лечение антиретровирусными препаратами получает.

Известно, что в марте 2023 г. больному был поставлен диагноз: сифилис первичный с проявлениями твердого шанкра в анусе и регионарным лимфоденитом. Лечился амбулаторно цефтриаксоном, проходил клинико-серологический контроль и имел реакцию микропреципитации (РМП) 4+, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) 4+.

В октябре 2023 г. повторно заболел сифилисом. У больного наблюдалась эритематозная ангина, розеолезная сыпь на коже туловища, эрозия на головке полового члена. Исследования методом полимеразной цепной реакции подтвердили диагноз «сифилис». Проходил лечение в инфекционной клинической больнице №2 цефтриаксоном. При исследовании крови было вы-

явлено: РМП 4+, РПГА 4+, титр 1:20480; иммуноферментный анализ (ИФА) >16,5; IgG – 6,7.

Однако после проведенного лечения положительной динамики со стороны серологических реакций не наблюдалось, поэтому в ноябре 2023 г. направлен в филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» для продолжения лечения антибиотиками с диагнозом «сифилис вторичный, обильная розеолезная сыпь, ВИЧ-инфекция стадия 3 субклиническая».

Пациент не женат. Имеет частые половые связи с мужчинами (3–4 партнера в месяц). Привычные интоксикации отрицает, не работает.

При осмотре на коже передней брюшной стенки и боковых поверхностях туловища имеются обильные пятнистые высыпания бледно-розового цвета с нерезкими границами, округлой формы, диаметром от 1,0 до 1,5 см, не имеющие тенденцию к слиянию между собой, с гладкой поверхностью без склонности к периферическому росту и не возвышающиеся над окружающей кожей. Пятна (розеолы) располагаются беспорядочно, но симметрично и фокусно.

Больной консультирован специалистами (окулист, терапевт, психиатр) – специфической острой патологии выявлено не было. Неврологом сделана спинномозговая пункция. Реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) с ликвором положительная – 65%; реакция иммунофлюоресценции (РИФ) с ликвором положительная – 3+; ИФА: антитела к *Treponema pallidum* – обнаружены. Суммарно – 4,8. Общий анализ крови – без патологии.

## Клинический случай 2 (рис. 2)

Больной С., 19 лет, первично поступил в венерологическое отделение филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» с диагнозом: сифилис вторичный кожи, мелкоочаговая сифилитическая облысение. При исследовании крови обнаружено: РПГА 4+; РМП 4+ (1:4); РИФ 4+/4+; РИБТ – 75%. Кровь на ВИЧ положительная с

Рис. 2. Больной С., 19 лет. Вторичный сифилис. Мелкоочаговая плешивость.

Fig 2. Patient S., age 19 years. Secondary syphilis. Alopecia areolaris.



февраля 2023 г. Состоит на учете в МГЦ СПИД с 2023 г. Антитела к ВИЧ обнаружены. Антиретровирусную терапию не получает. В отделении по поводу сифилиса пролечен цефтриаксоном.

Известно, что молодой человек нетрадиционной сексуальной ориентации, регулярно практикует беспорядочные половые связи. Пациент не может точно указать, когда и от кого произошло инфицирование сифилисом и ВИЧ-инфекцией.

При осмотре кожи волосистой части головы, особенно в области висков и затылка имеется множество мелких, величиной с двух копеечную монету, очажков облысения. Они имеют округлые очертания и не сливаются между собой.

Со слов пациента последние месяцы у него часто болела голова.

Крупные ученые-венерологи считают, что выпадение волос при сифилитической алопеции происходит в результате отложения специфического инфильтрата непосредственно в волосяных фолликулах. Стержень волоса выпадает полностью, но после проведенного антибиотиками лечения, рассасывания инфильтратов, через 4–5 мес отрастают вновь. При этом кожа головы остается без видимых изменений [7].

## Обсуждение

Анализируя данные клинические случаи, можно заметить, что сифилис у этих ВИЧ-инфицированных больных отличается такими особенностями, как множественность и яркость высыпаний, медленной негативацией серологических реакций после курса лечения антибиотиками, относительно быстрым появлением симптомов нейросифилиса (второй клинический случай), что, скорее всего, вызвано имеющимся иммунодефицитом, на фоне полноценного лечения сифилиса. Также хочется отметить тот факт, что у этих пациентов ВИЧ-инфекция протекала достаточно легко и, несмотря на сочетанную инфекцию, их общее состояние было удовлетворительное и оппортунистических инфекций выявлено не было. Что, скорее всего, связано с индивидуальными особенностями иммунитета, степенью вирусной нагрузки и проводящейся антиретровирусной терапии (1-й клинический случай).

Очень важно у больных с сочетанной патологией ВИЧ+сифилис правильно распознавать проявления сифилиса и оппортунистических заболеваний или осложнений, которые могут возникнуть на фоне проводимого лечения.

При постановке диагноза сифилиса следует особое внимание обратить на дифференциальную диагностику сифилитической розеолы на коже у больного.

Так, при **токсикодермии** появление на коже пятен отличается острым началом, связью с приемом медикаментов или некачественного алкоголя или пищи. Сыпь характеризуется яркой окраской, быстрым присоединением шелушения, склонностью к периферическому росту и слиянию, больные часто предъявляют жалобы на жжение и зуд (рис. 3).

Рис. 3. Больная М., 56 лет. Токсикодермия распространенная.  
Fig. 3. Patient M., age 56 years. Advanced toxicoderma.



Рис. 4. Розовый лишай.  
Fig. 4. Pityriasis rosea.



Рис. 5. Мраморная кожа.  
Fig. 5. Mottled skin.

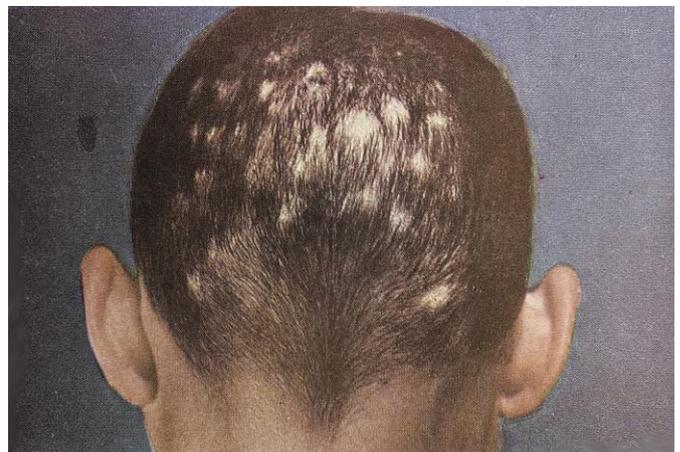


У больных **розовым лишаем** в отличие от сифилитической розеолы высыпания в большей степени локализуются на боковой поверхности туловища. Вначале характерно появление так называемой материнской

Рис. 6. Больной Э., 51 год. Отрубевидный лишай.  
Fig. 6. Patient E., age 51 years. Tinea versicolor.



Рис. 7. Мелкоочаговая трихофития.  
Fig. 7. Small focal trichophytosis.



бляшки, представляющий собой овальное розово-красное пятно размером около 1,5×3 см и более с тонкой желтоватой чешуйкой на поверхности. Спустя некоторое время по линиям Лангера появляется большое количество аналогичных элементов, но меньшей величины (рис. 4).

**Мраморная кожа** возникает в результате просветления расширенных поврежденных капилляров кожи. В отличие от пятнистого сифилида выраженность мраморной сетки усиливается при охлаждении кожного покрова и исчезает, если энергично растереть или согреть кожу (рис. 5).

При отрубевидном или разноцветном лишае в отличие от сифилитической сыпи чаще на верхней части туловища появляются пятна невоспалительного харак-

тера, цвета кофе с молоком, шелушащиеся и склонные к слиянию (рис. 6). При смазывании спиртовым раствором йода они окрашиваются в более темный цвет по сравнению с окружающей кожей.

Пятна от **укусов плоскост** отличаются от сифилитических своим серовато-фиолетовым цветом. В центре некоторых элементов видно еле заметное точечное геморрагическое пятнышко от укуса. Эти элементы не исчезают при надавливании, в отличие от сифилитической розеолы.

При дифференциальной диагностике сифилитической розеолезной сыпи с указанными заболеваниями важное диагностическое значение имеет отсутствие других клинических симптомов вторичного сифилиса, а также положительные результаты серологических реакций.

Яркий признак раннего поражения центральной нервной системы и проявление вторичного сифилиса – мелкоочаговая плешивость – имеет некоторое сходство с гнездовой плешивостью, а также с поверхностной трихофитией и микроспорией волосистой части головы.

При **гнездовой алопеции** возникают значительно более крупные, чем при сифилисе, единичные очаги облысения, резко отграниченные, с блестящей гладкой поверхностью, с полным отсутствием волос и с зоной расшатанных волос по периферии.

При **поверхностной трихофитии** волосистой части головы в отличие от мелкоочаговой сифилитической плешивости в очагах поражения имеется шелушение и эритема (рис. 7). Волосы не выпадают, а обламываются на высоте 0–1 мм, а при **микроспории** на высоте 3–5 мм. В пораженных волосах при микроскопии обнаруживаются споры грибов: эндотрикс (трихофития) и экзотрикс (микроспория), а при исследовании в лучах лампы Вуда – ярко зеленое свечение, чего не наблюдается при сифилисе.

## Литература / References

1. Голохвастова Е.Л. Клиника и лечение ВИЧ-инфекции. Инфекционные болезни. М., 2011.  
Golokhvastova E.L. Clinic and treatment of HIV infection. Infectious diseases. Moscow, 2011 (in Russian).
2. Шапошников О.К. Руководство. Венерические болезни. М.: Медицина, 1991.  
Shaposhnikov O.K. The manual. Venereal diseases. Moscow: Medicine, 1991 (in Russian).
3. Adolf R, Bercht F, Aronis ML et al. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. *AIDS Care*. 2012;24(2):252-8.
4. ВИЧ-инфекции и СПИД. Клинические рекомендации. Под ред. В.В. Покровского. М.: Геотар-Медиа, 2006.  
HIV-infection and AIDS. Clinical recommendations. Ed. V.V. Pokrovsky. Moscow: Geotar-Media, 2006. (in Russian).
5. Хасанова Г.Р., Акчурина Л.Б., Анохин В.А. Варианты течения и прогрессирования ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни*. 2013;11(2):72-7.  
Khasanova G.R., Akchurina L.B., Anokhin V.A. Variants of the course and progression of HIV infection. *Infectious diseases*. 2013;11(2):72-7 (in Russian).
6. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008;(3):4-7.  
Pokrovsky V.V. HIV/AIDS in Russia: the situation and forecast. *Epidemiology and infectious diseases*. 2008;(3):4-7 (in Russian).
7. Аствацатуров К.А. Сифилис, его диагностика и лечение. 3-е издание. М.: Медицина, 1971.  
Astvatsaturov K.A. Syphilis, ego diagnosis and treatment. 3rd ed. Moscow: Medicine, 1971 (in Russian).
8. Александров М.В., Пирятинская В.А., Соколовский В.В. Циклический характер заболеваемости сифилисом и неспецифическая резистентность макроорганизма. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1997;(3):48-5.  
Alexandrov M.V., Piryatinskaya V.A., Sokolovsky V.V. Cyclic nature of the incidence of syphilis and nonspecific resistance of the macroorganism. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 1997;(3):48-5 (in Russian).
9. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р. и др. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(4):41-59.  
Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V., Rakhmatulina M.R. et al. The incidence of syphilis and some other sexually transmitted infections in the Russian Federation: past, present and ways to achieve control of the epidemiological situation in the future. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2023;99(4):41-59 (in Russian).
10. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2022/>
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Facts about syphilis. Stockholm: ECDC.

## Заключение

Известно, что заболеваемость венерическими болезнями неравномерна и имеет некоторую цикличность. Имеются попытки связать периоды подъема и спада заболеваемости с солнечной активностью, геомагнитными колебаниями, военным фактором и другими мировыми ритмами [8]. Однако скорость нарастания заболеваемости напрямую зависит от качества и эффективности работы венерологических учреждений. Ослабление работы в этом направлении приводит к утрате действий медиков, направленных на управление эпидемическим процессом. Профилактические меры должны быть усилены и направлены на борьбу с алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией, беспорядочной половой активностью и нетрадиционной ориентацией, особую роль играет своевременная диагностика инфекций. По последним данным Росстата в РФ, а также других странах за 2021–2023 гг. значительно повысился процент заразившихся сифилисом и ВИЧ-инфекцией [9–11]. Этот комплекс мероприятий приобретает особую значимость в настоящее время из-за обострения военных конфликтов по всему миру, повышения миграционной активности, популярности нетрадиционных сексуальных контактов. Установлено, что болезнь распространяется особенно быстро в среде лиц с низкой социальной ответственностью, нетрадиционной сексуальной ориентацией, наркоманов. Очень важно учитывать способность вируса иммунодефицита человека к множественным быстрым мутациям, что приводит к изменчивости инфекции, возникновению нетипичных форм и проявлений и устойчивости к проводимой терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Глебова Лариса Ивановна** – канд. мед. наук, доц. 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

**Задюченко Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». Email: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

**Шалагина Анна Валерьевна** – врач-дерматовенеролог, зав. дерматовенерологическим отд-нием №1 стационара филиала, «Клиника им. В.Г. Короленко». Email: Avmk@list.ru; ORCID: 0000-0002-7625-9807

Поступила в редакцию: 06.02.2024

Поступила после рецензирования: 08.02.2024

Принята к публикации: 08.02.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Larisa I. Glebova** – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-6497-7062

**Ekaterina V. Zadionchenko** – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. Email: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

**Anna V. Shalagina** – Dermatovenereologist, Head of dermatovenereology department No.1, Clinic named after V.G. Korolenko. Email Avmk@list.ru; ORCID: 0000-0002-7625-9807

Received: 06.02.2024

Revised: 08.02.2024

Accepted: 08.02.2024



Клинический случай

# Консультация терапевтом стоматологического пациента с поражением слизистой оболочки полости рта. Когда, зачем, о чем?

Е.А. Темникова✉, А.В. Чекина, К.В. Веткова

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

✉temnikovaomsk@mail.ru

## Аннотация

Патология слизистой оболочки полости рта (СОПР) является значимой проблемой в стоматологии из-за сложности дифференциальной диагностики и, зачастую, необходимости системной терапии, поэтому нередко пациенты с заболеваниями СОПР направляются на консультации к врачам терапевтического профиля для поиска этиологического фактора заболевания СОПР и системной терапии. Однако цели консультации и возможности врача-терапевта в таких ситуациях могут по-разному интерпретироваться врачами-стоматологами и терапевтами. На примере пациентки с красным плоским лишаяем (КПЛ) СОПР обсуждаются основные задачи терапевта при консультации пациента, направленного стоматологом: тщательная клиническая оценка возможных соматических проявлений аутоиммунного процесса при КПЛ, оценка проводимой терапии соматической патологии для исключения ее возможного влияния на возникновение изменений СОПР или прогрессирование КПЛ, оценка общего состояния пациента для подбора схем лечения при использовании системных кортикостероидов и факторов риска развития побочных проявлений этой терапии.

**Ключевые слова:** консультация терапевта, заболевания слизистой оболочки полости рта, оральный красный плоский лишай, лечение.

**Для цитирования:** Темникова Е.А., Чекина А.В., Веткова К.В. Консультация терапевтом стоматологического пациента с поражением слизистой оболочки полости рта. Когда, зачем, о чем? *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 78–82. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00365

## Clinical Case

# Therapeutic consultation a patient with damage to the oral mucosa from the dentist. When, why, about what?

Elena A. Temnikova✉, Anna V. Chekina, Kira V. Vetkova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉temnikovaomsk@mail.ru

## Abstract

Oral mucosal pathology is a significant problem in stomatology due to the complexity of a differential diagnosis and often requires the systemic therapy of it. Therefore, it is not uncommon for patients with diseases of the oral mucosa to be referred to a therapeutic physician to find the etiological factor of oral mucosa disease and to choose the systemic therapy. However, the purpose of the consultation and the capacity of the therapist's physician in such situations may be interpreted differently by stomatologists and therapists. There is an example of the patient with lichen planus. The main tasks of the therapist consultation in this case are: to provide a general clinical examination of the possible somatic manifestations of the lichen planus autoimmune process, to evaluate the therapy to exclude possible influence some of the medication to the lesion of oral mucosal or progression lichen planus, to assess the general condition of the patient in order to select the treatment regimens using systemic corticosteroids and risk factors for the development of side effects of this therapy.

**Keywords:** therapeutic consultation, oral mucosa diseases, oral lichen planus, treatment.

**For citation:** Temnikova E.A., Chekina A.V., Vetkova K.V. Therapeutic consultation a patient with damage to the oral mucosa from the dentist. When, why, about what? *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 78–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00365

Распространенность поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР), по данным эпидемиологических исследований, в разных странах и популяциях составляет от 4,9 до 64,7% и зависит от возраста, общего состояния здоровья, статуса курения, а также принятых методик диагностики заболеваний СОПР [1–3]. Эта патология значительно снижает качество жизни пациентов, связанное со здоровьем [4], и может ухудшать прогноз жизни (риск злокачественного перерождения 1–17% у 90% нозологических форм поражения СОПР) [5, 6]. Для стоматологов ведение пациентов с заболеваниями СОПР остается трудной задачей из-за проблем их диагностики в повседневной рутинной

практике и часто сложных схем не только местной, но и системной терапии. И то и другое зачастую невозможно оценивать и проводить без адекватной помощи врачей других специальностей. Так, уже на этапе осмотра врач-стоматолог должен учитывать широкий спектр возможных и первичных, и вторичных изменений СОПР (например, при системных заболеваниях), модификацию клинической картины под воздействием различных внешних и внутренних факторов (в том числе приема различных фармакологических препаратов). Кроме того, поражения полости рта могут сочетаться с поражением слизистой оболочки (СО) других органов и кожи. Исходя из сказанного, объяснима распростра-

ненная ситуация, когда врачи-стоматологи направляют пациента к врачам терапевтического профиля для консультаций по вопросам диагностики заболеваний, которые могли бы быть причиной развития изменений СОПР и лечения этих заболеваний препаратами системного действия, например пероральными кортикостероидами. В то же время у врачей-терапевтов, как показал наш опрос, нет четкого представления о том, что именно нужно искать и какие методики использовать.

В проведенном нами анкетировании 40 респондентов (20 врачей-терапевтов и 20 врачей-стоматологов) со сходными по смыслу вопросами для терапевтов и стоматологов половина врачей-терапевтов указали, что именно поиск первопричины изменений СОПР является поводом для направления к ним пациентов стоматологами, но в результате, по мнению 55% врачей-стоматологов консультация терапевта помогает выявить причину поражения СОПР крайне редко (меньше чем в 10% случаев). Имелись явные расхождения между стоматологами и терапевтами в вопросах необходимой лабораторной диагностики при обследовании таких пациентов. Стоматологи значительно реже, чем терапевты, считали необходимым исследование функции печени (55% против 83%) и почек (25% против 50%), общего анализа мочи (25% против 83%).

Для чего же тогда стоматолог должен направить пациента с заболеванием СОПР к терапевту? Что же действительно могут и должны сделать терапевты при консультации направленных к ним стоматологами пациентов с заболеваниями СОПР? Вопросы неоднозначные, так как, по сути, поражение СОПР возможно при очень широком круге заболеваний, но только в отношении некоторых нозологий (например, красный плоский лишай – КПЛ) в последние годы появились данные о необходимом алгоритме обследования и наблюдения.

### Клинический пример

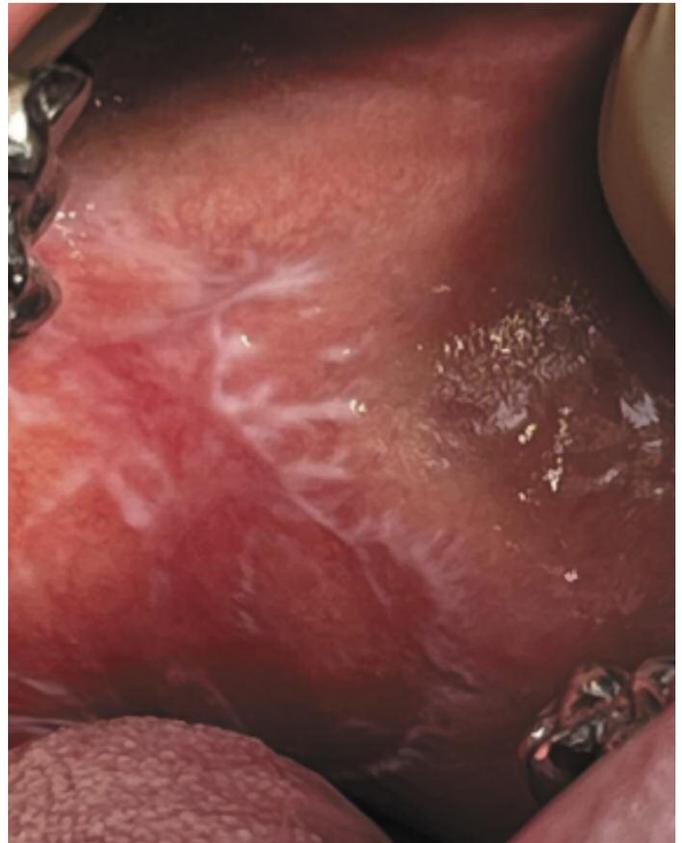
На консультативный прием на кафедру терапевтической стоматологии обратилась пациентка 68 лет с жалобами на болезненность СО щек и губ. Боль усиливалась при приеме острой и грубой пищи.

Болевые ощущения в полости рта возникли 3 года назад. Со слов пациентки, в этот период у нее так же появлялись патологические проявления на СО гортани, половых органов, кожи, глаз. В течение всего этого периода консультировалась и наблюдалась у врачей различных профилей (стоматолог, офтальмолог, гинеколог, отоларинголог, онколог) по месту жительства. Эффекта от местного лечения (назначенного каждым из специалистов одновременно) не отмечала. Пациентка неоднократно была осмотрена ранее терапевтом, получала медикаментозное лечение по поводу гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, гипотиреоза.

При объективном обследовании стоматологом на СО щек и красной кайме губ был определен возвышающийся участок ороговения эпителия в виде грубой сетки (сетка Уикхема) (рис. 1). В ячейках сетки СО си-

Рис. 1. Возвышающийся участок ороговения эпителия в виде сетки Уикхема на СО щеки.

*Fig. 1. Eminent area of keratinized epithelium in the form of Wickham's striae on the buccal mucosa.*



юшно-гиперемированной окраски, в центре – эрозии, покрытые фибринозным налетом, при пальпации резко болезненные (рис. 2).

На видимых участках кожи папулы полигональной формы, круглые и овальные. Величина элементов – 1–2 мм в диаметре, поверхность плоская, с круто обрывающимися краями. Цвет высыпаний синюшно-красный, на месте регресса высыпаний – пигментные пятна желтоватого или коричневатого цвета (рис. 3). Передний край века и конъюнктивы обоих глаз гиперемированы (рис. 4). Увеличены и болезненны при пальпации поднижнечелюстные лимфатические узлы.

По данным биопсии участка эрозий с боковой поверхности щеки, проведенной онкологом, в эпителиальном слое имелись гиперкератоз, паракератоз, гранулемы; вакуольная дистрофия базального слоя эпителия. Предположено наличие эрозивно-язвенной формы КПЛ и принято решение назначить курс терапии системными кортикостероидами. Для определения возможности такой терапии пациентка была направлена на консультацию к терапевту.

Что может и должен сделать в данном клиническом случае терапевт?

### Обсуждение

КПЛ – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, вызванное дисфункцией Т-клеток, пора-

Рис. 2. Эрозии: а – на красной кайме губ, б – на СО щеки.  
 Fig. 2. Erosions on the vermillion border (a) and the buccal mucosa (b).

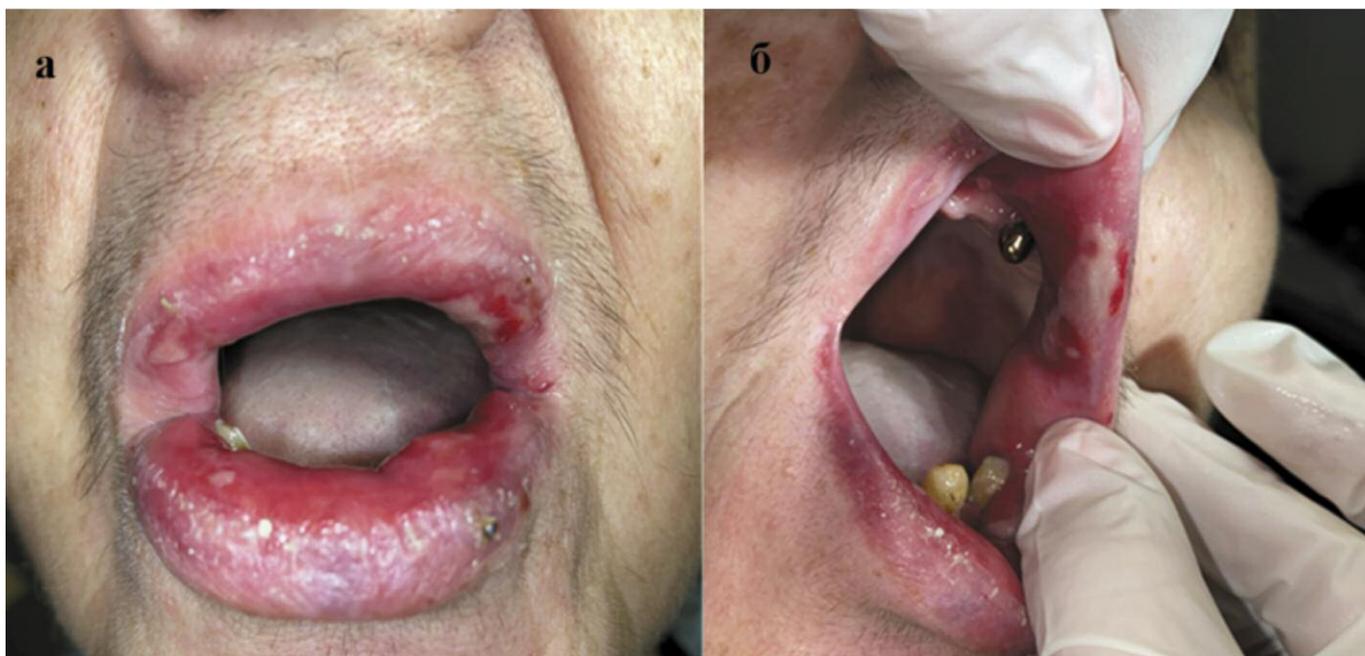
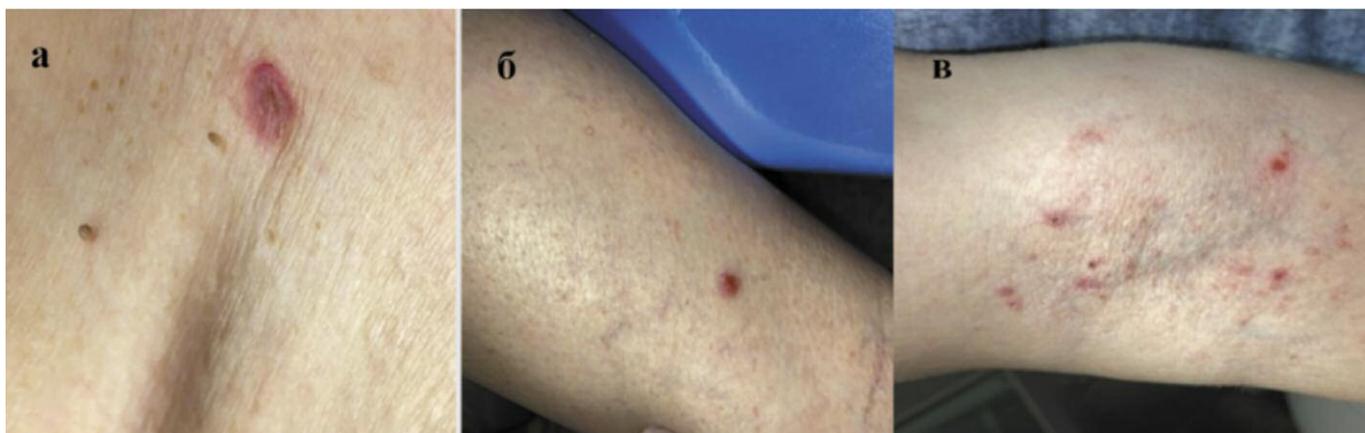


Рис. 3. Папулы на коже полигональной, круглой и овальной формы синюшно-красного цвета.  
 Fig. 3. Polygonal, round and oval bluish red papules on the skin.



жающее кожу и СО, реже ногти и волосы, типичными элементами которого являются лихеноидные папулы. Оральный КПЛ (ОКПЛ) встречается у 1–2% населения, чаще у женщин среднего и пожилого возраста. Примерно у 15% пациентов с ОКПЛ развиваются дополнительно поражения кожи, у 20% пациентов – поражения гениталий [6–9]. Среди пациентов с ОКПЛ 27–82% имеют специфические сывороточные антитела (ANA, SMA, AMA, антитела к париетальным клеткам желудка, тиреоглобулину, микросомальные аутоантитела к щитовидной железе) значительно чаще, чем в контрольной здоровой группе, причем частота выявления аутоантител у пациентов с ОКПЛ прямо связана с тяжестью заболевания [6, 8, 9].

Часто ОКПЛ сочетается с различной патологией желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатиями. Причем последовательность развития патологических изменений на се-

Рис. 4. Поражение переднего края век и конъюнктивы глаз.  
 Fig. 4. Lesions on the anterior margins of the eyelids and conjunctiva of the eyes.



дняшний день рассматривается именно с точки зрения первичности аутоиммунного процесса в коже и СО. А именно: КПЛ вызывает продукцию аутоантител, что

вторично приводит к поражению желудка, щитовидной железы и других органов. Аутоиммунное поражение желудка в сочетании с ограничениями при приеме пищи из-за болезненных ощущений при ОКПЛ может вызывать дефицит витамина В<sub>12</sub>, железа и фолиевой кислоты, снижение уровня витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> и сопровождается аномально высоким уровнем гомоцистеина [6, 9, 10].

При развитии КПЛ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хроническое системное воспаление, обусловленное аутоиммунными процессами, связанными с КПЛ, приводит к усугублению дислипидемии, прогрессированию атеросклероза, нарастанию проявлений метаболического синдрома и формированию инсулинорезистентности. Таким образом, есть мнение, что тяжесть течения ОКПЛ должна рассматриваться как интегративный показатель, отражающий оксидативные изменения и нарушения микрогемодинамики непосредственно в СОПР, особенности жирнокислотного состава крови, изменения микробиоты полости рта, кишечника и клиническую картину заболевания [7–9].

С учетом описанных множественных патологических проявлений, возможных при ОКПЛ, был предложен алгоритм обследования, включающий консультации стоматологического пациента во время диагностического поиска и при назначении лечения целым рядом специалистов:

- дерматологом – для диагностики, лечения и обследования поражений кожи, ногтей, гениталий и волосистой части головы;
- оториноларингологом – для диагностики и лечения поражений гортани;
- офтальмологом – для диагностики и лечения поражений конъюнктивы;
- гинекологом – для диагностики и лечения поражений вульвы и влагалища;
- гастроэнтерологом – для диагностики и лечения поражений СО пищевода (при жалобах на дисфагию или одинофагию).

При наличии признаков тревожности для повышения приверженности лечению и улучшения качества жизни некоторым пациентам показана также консультация психотерапевта [6, 10, 11].

Консультация терапевта при ОКПЛ вопреки сложившимся представлениям необходима не для поиска причины заболевания, а для оценки состояния пациента

перед и во время лечения КПЛ, а также для коррекции терапии соматических заболеваний. Последнее связано с тем, что ряд широко используемых в терапевтической практике групп препаратов могут, по литературным данным, усугублять проявления КПЛ или вызывать сходные с КПЛ внешне поражения кожи и СО (лекарственные лихеноидные реакции). К таким препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты, ряд гипогликемических препаратов, пероральные, ретро-вирусные средства, β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, пеницилламин, ритуксимаб, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие фармакологические средства [6, 7, 9, 11].

Современные схемы терапии ОКПЛ предполагают помимо местного стоматологического лечения длительное применение системных кортикостероидов (например, 30 мг преднизолона 1–2 мес), что требует тщательной оценки терапевтом возможных побочных проявлений такого лечения, а именно: нарушений функции коры надпочечников, появления или ухудшения течения артериальной гипертонии, гипергликемии, дислипидемии, увеличения массы тела, поражения желудочно-кишечного тракта, остеопороза [7, 9–11].

Таким образом, основными задачами терапевта при консультации направленных стоматологом пациентов с ОКПЛ является не поиск первопричины КПЛ, а тщательная клиническая оценка возможных соматических проявлений аутоиммунного процесса при КПЛ (поражение печени, щитовидной железы, СО желудочно-кишечного тракта). Следующим шагом должна стать оценка проводимой терапии соматической патологии для исключения возможного влияния на прогрессирование КПЛ медикаментозных назначений с последующей их коррекцией. Наконец, очень важна оценка состояния пациента с учетом всей имеющейся патологии для определения схем лечения при использовании системных кортикостероидов и факторов риска развития побочных проявлений этой терапии.

У обсуждаемой нами пациентки на момент консультации терапевтом не был достигнут контроль уровня артериального давления, гликемии, дислипидемии, что не позволяло с учетом предполагаемого курса лечения начать лечение амбулаторно, и она была госпитализирована в дерматологический стационар.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Жубоева М.А. Сравнительный анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки полости рта в разных регионах Российской Федерации. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2022;17(3):203-11.  
Zhuboeva M.A. A comparative analysis of the prevalence of diseases includes the use of the oral cavity in different regions of the Russian Federation. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine.* 2022;17(3):203-11 (in Russian).
2. Splieth C, SümniGW, Bessel F et al. Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int* 2007;38(1):23-9.
3. Sharma C. Regenerated Organs: Future Perspectives. Academic Press, 2021; p. 350-71.
4. Suliman NM, Johannessen AC, Ali RW et al. Influence of oral mucosal lesions and oral symptoms on oral health related quality of life in dermatological patients: a cross sectional study in Sudan. *BMC Oral Health* 2012; p. 12-9.

5. Maysone MBC, Greer RO, Kesecker J et al. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Am Acad Dermatol* 2019;81(1):59-71.
6. Shavit E, Hagen K, Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Research* 2020;206(9):1-10.
7. Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):104-19.  
Tlish M.M., Osmolovskaya P.S. Lichen planus. Current therapies: a systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):104-19 (in Russian).
8. Сурдина Э.Д., Силин А.В., Родионов Г.Г. Критерии оценки тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта. *Медицинский альманс*. 2021;9(1):73-81.  
Surdina E.D., Silin A.V., Rodionov G.G. Criteria for assessing the severity of lichen planus of the oral mucosa. *Medical Alliance*. 2021;9(1):73-81 (in Russian).
9. Chiang CP, Chang JY, Wang YP et al. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management. *Formos Med Assoc* 2018;117(9):756-65.
10. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World Journal* 2014; Jan 30;2014: 742826.
11. Boch K, Langan EA, Kridin K et al. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne)* 2021;(8):737-813.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Темникова Елена Андреевна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: temnikovaomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2355-4906

**Чекина Анна Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: annacheckina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2569-4964

**Веткова Кира Вениаминовна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: kira\_vetkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7611-4878

Поступила в редакцию: 11.02.2024

Поступила после рецензирования: 15.02.2024

Принята к публикации: 15.02.2024

---

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Elena A. Temnikova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: temnikovaomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2355-4906

**Anna V. Chekina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: annacheckina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2569-4964

**Kira V. Vetkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: kira\_vetkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7611-4878

Received: 11.02.2024

Revised: 15.02.2024

Accepted: 15.02.2024



Клинический случай

# Клинический случай синдрома Прадера–Вилли

А.В. Сerezhkina, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, Т.А. Миненкова, Д.Р. Яковлева✉, Р.Е. Громов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия  
✉darya.yakovleva.o86@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Синдром Прадера–Вилли (СПВ) – редкое генетическое заболевание, связанное с преимущественным поражением нервной системы с последующим вовлечением других систем. Основными признаками синдрома являются детская гипотония, гипогонадизм с гипогенитализмом, морбидное ожирение, нарушение когнитивных функций.

**Цель.** Презентация редкого случая с рассмотрением особенностей клинической картины и течения СПВ.

**Материалы и методы.** История болезни пациентки А., 10 мес, находящейся на обследовании и стационарном лечении в 3-ем отделении ОБУЗ ОДКБ, а также материалы платформы Pubmed.

**Результаты.** В статье представлен клинический случай синдрома Прадера–Вилли у девочки 10 месяцев с проявлением первых признаков во внутриутробном периоде.

**Ключевые слова:** синдром Прадера–Вилли, гипотония, гиперфагия, гипергликемия, когнитивная дисфункция.

**Для цитирования:** Сerezhkina A.V., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева Д.Р., Громов Р.Е. Клинический случай синдрома Прадера–Вилли. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (1): 83–87. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00366

Clinical Case

## A clinical case of Prader–Willi syndrome

Aleksandra V. Serezhkina, Irina G. Khmelevskaya, Natalia S. Razinkova, Tatiana A. Minenkova, Darya R. Yakovleva✉, Rostislav E. Gromov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia  
✉darya.yakovleva.o86@mail.ru

## Abstract

**Relevance.** Prader–Willi syndrome (SPW) is a rare genetic disease associated with a predominant lesion of the nervous system with subsequent involvement of other systems. The main signs of the syndrome part childhood hypotension, hypogonadism with hypogenitalism, morbid obesity, and impaired cognitive functions.

**Goal.** Presentation of a rare case with consideration of the features of the clinical picture and course of SPW.

**Materials and methods.** The medical history of patient A., 10 months old, who is undergoing examination and inpatient treatment in the 3rd ward. OBUZ ODKB, as well as the materials of the Pubmed platform.

**Results.** The article presents a clinical case of Prader–Willi syndrome in a 10-month-old girl with the first signs in the prenatal period.

**Keywords:** Prader–Willi syndrome, hypotension, hyperphagia, hyperglycemia, cognitive dysfunction.

**For citation:** Serezhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Yakovleva D.R., Gromov R.E. A clinical case of Prader–Willi syndrome. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (1): 83–87 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00366

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) – сложное генетическое заболевание, поражающее эндокринную, нервную и другие системы органов. Впервые синдром был описан в 1956 г. швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi. Заболевание характеризуется мышечной слабостью, отставанием в умственном развитии пациента и ожирением. СПВ является довольно редким заболеванием (1 случай на 15 тыс. новорожденных) и проявляется обычно спорадическими вспышками, однако риск рождения такого ребенка в семье, где уже есть больной СПВ, составляет от 1 до 25% и зависит от уровня нарушения структуры гена. Этиология СПВ заключается в потере хромосом от отца и может развиваться тремя путями. Первый является исходом делеции экспрессируемых отцовских генов в «критической области» хромосомы 15q11–q13 в момент импринтинга. Такой вариант наблюдается примерно у 60% пациен-

тов. Клиническая картина такого варианта нарушения является самой тяжелой. Существует два варианта делеции при СПВ: тип Ia включает хромосому 15q от проксимальной до дистальной точки разрыва, тип Ib захватывает лишь участок данной хромосомы. Другим вариантом патогенеза СПВ является однополая или однопарентальная дисомия по 15-й паре хромосом со стороны матери. Такой формой страдает примерно 30–35% пациентов. Изодисомия также дифференцируется на два типа: первый происходит в результате наследования 15-й пары хромосом от бабушки или дедушки. Второй подтип представляет собой гетеродисомию, при которой одна 15-я хромосома наследуется от бабушки, другая – от дедушки. У оставшейся части пациентов обнаруживают третий путь, заключающийся в дефекте центра импринтинга или транслокации и инверсии 15-й хромосомы. Такие изменения в структуре гена приво-

дят к нарушению роста, гиперфагии, снижению мышечного тонуса. Поэтому пациенты с СПВ склонны к развитию ожирения, сахарного диабета и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2].

СПВ является полиорганным заболеванием, поэтому клиническая картина у некоторых пациентов может различаться, в зависимости от возраста и развития осложнений. В основном дети с СПВ рождаются с низкой массой тела, выраженной гипотонией, гипоплазией гениталий, увеличением соотношения головы к груди. У таких детей слабо выражены сгибательные рефлексы, большинству тяжело держать головку и выполнять сосательный рефлекс, вследствие чего возникают трудности с кормлением. В раннем возрасте степень тяжести гипотонии снижается, но наблюдаются ухудшения когнитивных функций и нарушения роста ребенка. Когнитивная дисфункция проявляется снижением интеллекта ребенка, компульсивным поведением, эмоциональной лабильностью. У пациентов с СПВ наблюдаются изменения формы головы и внешности. Для таких больных характерна долихоцефалическая форма черепа, косоглазие, миндалевидная глазная щель, маленький вздернутый нос и аномалии зубочелюстной системы.

В течении СПВ выделяют 4 фазы. Начальная фаза протекает во внутриутробном периоде и характеризуется снижением подвижности и ограничением роста плода. В данный момент невозможно достоверно определить наличие СПВ у ребенка, так как генетические методы исследования ворсин хориона или амниотических вод не дают достоверных результатов. Фаза 1 подразделяется на 1а, для которой характерно снижение тонуса и рефлексов ребенка, а также возникновение трудностей в кормлении, и 1б, в которую наблюдается устойчивый рост и набор массы тела ребенка. Данная фаза длится с момента рождения ребенка до 2 лет. Примерно с 2-летнего возраста наступает фаза 2, которая также разделяется на а и б. В 2а период наблюдается увеличение массы тела больного, при этом изменения объема пищи не происходит. Отличием 2б фазы является повышение объема и калорийности пищи, вследствие чего возникает ожирение. Следующая фаза активируется примерно после 8 лет ребенка и сопровождается чувством голода без насыщения. Фаза 4 наблюдается в более взрослом возрасте (после 15 лет) и характеризуется способностью пациента контролировать аппетит [3].

Патогенез ожирения заключается в нарушении работы центров голода, расположенных в гипоталамусе, гиппокампе, орбитофронтальной и медиальной префронтальной коре. При исследовании структур мозга у пациентов, страдающих СПВ, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии перед приемом пищи было выявлено повышение активности в области лимбической системы и ее снижение в паралимбической, т.е. в гипоталамусе и гиппокампе. После употребления пищи отмечалось повышение стимуляции в области центров пищевой активации (паралимбическая и лимбическая области) и снижение в области

центров пищевого торможения (орбитофронтальная и медиальная префронтальная кора). Яркое проявление такого феномена возникает при употреблении высококалорийной пищи и отражает связь гиперфагии с последующим ожирением с дисфункцией гипоталамического контроля насыщения. В поддержании ожирения не менее важную роль играют гормоны грелин, полипептид поджелудочной железы, пептид YY (PP и PYY), лептин, адипонектин и резистин. Грелин – пептид, предшественник препрогрелина, вырабатываемый клетками желудочно-кишечного тракта, наиболее известный как гормон голода. Физиологические эффекты грелина заключаются в повышении аппетита, стимуляции роста и термогенезе бурого жира. Установлено, что у детей раннего возраста уровень грелина в крови достигает максимальных значений, за счет трудностей кормления, и в процессе развития снижается. Именно состояние гипергрелинемии является пусковым фактором гиперфагии, которая в дальнейшем переходит в ожирение. PP и PYY синтезируются преимущественно L-клетками подвздошной кишки и выполняют функцию индуцирования чувства сытости. У пациентов с СПВ концентрация свободно циркулирующих пептидов обычно снижена. Лептин вырабатывается адипоцитами и энтероцитами тонкой кишки. Физиологический эффект пептида заключается в регуляции жирового обмена и аппетита. Повышение концентрации лептина активирует центры сытости, расположенные в дугообразном ядре гипоталамуса, и ингибирует энергетический обмен. Для определения взаимосвязи между концентрацией лептина и ожирением при СПВ было проведено исследование Goldstone и соавт. Результаты исследования послужили данными уровня лептина в крови у детей с СПВ по сравнению с показателями у здоровых. Было выявлено, что концентрация лептина в крови у детей, возраст которых составлял 7 мес – 5 лет, с СПВ была достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Адипонектин также вырабатывается адипоцитами и играет роль в регуляции ожирения. Важной особенностью является связь концентрации адипонектина с вероятностью развития инсулинорезистентности, а точнее, высокий уровень пептида увеличивает тропность тканей к глюкозе. У пациентов, страдающих СПВ, концентрация адипонектина снижена, поэтому возможен риск развития сахарного диабета 2-го типа. Еще одним представителем пептидов, участвующих в развитии ожирения, является резистин. Синтез резистина осуществляется преадипоцитами. Изначально считалось, что повышенная концентрация уровня резистина является фактором риска развития инсулинорезистентности, однако данная теория оказалась ложной. Функция резистина заключается в активации процессов пролиферации гладкой мускулатуры. Такой эффект обеспечивает выработку медиаторов воспаления (эндотелина 1, молекул межклеточной адгезии и др.), что приводит к развитию атеросклероза. Также резистин индуци-

рует выработку липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижает восприимчивость ЛПНП-рецепторов к данной фракции липидов, тем самым запуская нарушения жирового обмена, что впоследствии приведет к сердечно-сосудистым осложнениям. Стоит учитывать, что динамика концентрации перечисленных пептидов у пациентов с СПВ широко варьируется. Поэтому отклонение от нормы уровня таких пептидов в крови не является этиологическим фактором, а скорее причиной развития осложнений [4].

Дефицит гормона роста у пациентов с СПВ связан с уменьшением выработки соматотропного гормона вплоть до полного отсутствия его синтеза, а не с анатомическими нарушениями гипофиза или гипоталамуса как предполагалось ранее. Причиной гипогонадизма могут являться дефекты на уровне гипоталамуса и гипофиза, а также нарушения синтеза гормонов половыми железами. Этиологическим фактором таких изменений, предположительно, является нарушение функции гена *NECNID*, расположенного у человека в 15q хромосоме и 7 хромосоме у мышей. Потеря функции *NECNID* у мышей приводит к нарушению синтеза гонадо-рилизинг-гормона, в результате чего нарушаются процессы оогенеза. Возникновение вспышек гнева связано с гиперфагией и нарушениями когнитивной функции, из-за чего больным сложно переключаться между задачами и выполнять какие-либо функции. Было установлено, что косвенным триггером возникновения высокоэмоциональных эпизодов является влияние вегетативной нервной системы, так как стимуляция блуждающего нерва уменьшала степень выраженности вспышек гнева у некоторых пациентов с СПВ [5, 6].

Для постановки диагноза «синдром Прадера–Вилли» необходимо акцентировать внимание на критерии включения. Они дифференцируются на основные и второстепенные. К основным относятся: неонатальная и младенческая гипотония, трудности с питанием в младенчестве, чрезмерное увеличение массы тела с 12 мес до 6 лет ребенка, гипогонадизм, характерные черты лица, задержка развития и гиперфагия. Второстепенные критерии включают: снижение шевелений плода во внутриутробном периоде, нарушения сна (синдром обструктивного апноэ), низкий рост, аномалии зрения, нарушения артикуляции. У детей до 3 лет диагноз СПВ может быть поставлен в случае совпадения 5 диагностических критериев (из них 3 критерия относятся к основным). У пациентов старше 3 лет диагноз ставится в случае наличия 8 критериев, из которых 4 относятся к группе основных.

Диагностика СПВ включает объективное обследование, ряд лабораторных и инструментальных методов. Наиболее информативным является лабораторный метод – анализ метилирования ДНК с помощью полимеразной цепной реакции. В норме ДНК человека содержит метилированную (унаследованную от матери) и неметилированную (унаследованную от отца) аллели. В случае отклонения исследуемых показателей от нормы (у 99% пациентов с СПВ) проводится исследование

FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) с целью определения статуса делеции и исключения аномалий 15-й хромосомы. В случае если статус делеции в норме, но есть отклонения в процессе метилирования, то проводится анализ на выявление дисомии 15-й хромосомы матери с помощью хромосомных микрочипов с SNP- и CNV-зондами. Для назначения гормонозаместительной терапии необходимо исследование гормональной активности надпочечников (уровень кортизола и адренокортикотропного гормона), щитовидной железы (тиреотропного гормона, трийод- и тетраiodтиронина) и печени, особенно важным является исследование уровня инсулиноподобного фактора роста-1. Для выявления диабета проводится определение уровня глюкозы в крови, а также пероральные глюкозотолерантные тесты. Для оценки наличия апноэ во сне, особенно у детей, находящихся на гормонозамещающей терапии, проводится полисомнография. У пациентов с СПВ важно следить за степенью минерализации костной ткани, поэтому вариантом инструментальной диагностики у таких больных является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Для оценки патологических изменений костной системы, таких как сколиоз, необходимо проведение рентгенологического исследования [7].

Лечение СПВ заключается в оптимальной коррекции питания, гормонозамещающей и симптоматической терапии. Подход к коррекции питания зависит от фазы развития заболевания. На этапе заболевания, когда масса тела и аппетит снижены, необходимо повышение калорийности пищи и уменьшение двигательной активности, на этапе повышения – рациональное уменьшение калорий с распределением макронутриентов. Пациентам, страдающим ожирением, рекомендуется диета, состоящая на 30% из жиров, 45% углеводов, 25% белка и не менее 20 г клетчатки в день. Было выявлено, что у детей (с 2 до 10 лет), соблюдавших такой режим питания, наблюдалось уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки и массы тела [8].

Фармакологическое лечение включает терапию гормонами роста. Цель гормонозамещающей терапии заключается в нормализации массы тела, мышечной массы и роста. Для коррекции дефицита соматотропного гормона применяется рекомбинантный гормон роста человека (РГРЧ). Данный препарат оказывает благоприятный эффект не только на показатели роста, но и на улучшение когнитивной функции пациентов. Младенцам и детям до 2 лет рекомендуется начинать гормонозаместительную терапию РГРЧ с 0,015 мг/кг/сут и спустя 3–6 мес лечения повышать дозировку до 0,035 мг/кг/сут. Показанием к назначению таких препаратов, помимо дефицита гормона роста, является гипотиреоз, центральная надпочечниковая недостаточность и гипогонадизм. Для лечения ожирения применяется агонист GLP-1 – лираглутид, точкой приложения которого являются нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, связанные с активностью пищевого поведения. Фармакологические эффекты лира-

глутида заключаются в повышении чувства насыщения и нормализации уровня глюкозы в крови. Препаратом выбора при терапии гипогонадизма у мальчиков является тестостерон в 2 формах: энантат (пролонгированного действия) и ципионат (короткой длительности действия). Начинать терапию производными тестостерона рекомендуется с 12 лет с дозировки 100 мг/мес и через 2 года лечения переходить на 250 мг/мес. Терапию гипогонадизма у девочек следует начинать с 10 лет низкими дозами эстрогенов (1/8–1/4 от взрослой дозы). Риску развития сахарного диабета 2-го типа подвержены в большей степени подростки, поэтому препаратами выбора в данном случае являются, помимо агонистов GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4. При надпочечниковой недостаточности рекомендуется применять гидрокортизон в дозировке 50 мг/м<sup>2</sup> в момент острого проявления (индуцируют симптоматику обычно стрессовые ситуации) [9, 10].

### Клинический случай

В качестве иллюстрации приводим историю болезни Агаты К., находившейся на лечении в отделении соматической педиатрии Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Курска. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от пятой беременности, протекавшей на фоне неоднократной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). У плода наблюдались такие пороки развития, как гипоплазия нижней челюсти, расщелина твердого и мягкого неба. Масса тела при рождении составила 2700 г, рост – 50 см, окружность головы – 36 см, окружность груди – 32 см. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Находился в отделении реанимации и интенсивной терапии в тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности на фоне синдрома дыхательных расстройств, развившейся внутриутробной инфекции, неврологических нарушений, недоношенности. У пациента также наблюдалось снижение мышечного тонуса, снижение рефлексов и двигательной активности. Трофическое питание получал с первых суток в расширенном до физиологической нормы варианте, кормился через зонд, сосательный рефлекс отсутствовал. За время нахождения в стационаре наблюдалась прибавка в массе тела +1200 г.

Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в отделение соматической педиатрии ОДКБ г. Курска, где находился с диагнозом: последствия стойкого перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, ранний восстановительный период, синдром двигательных нарушений (синдром мышечной гипотонии), бульбарный синдром; натальная спинальная травма: подвывих С1–С3 спереди; синдром Пьера–Робена; врожденный порок развития челюстно-лицевой области: срединная расщелина мягкого и твердого неба, гипоплазия нижней челюсти; открытое овальное окно; левосторонняя пиелоэктазия в анамнезе; инфекция мочевых путей.

На компьютерной томограмме головного мозга патологических изменений вещества мозга на момент исследования не было выявлено.

В анализе крови на генетическую предрасположенность к развитию спинально-мышечной атрофии делеция экзона 7 гена в SMN 1 в гомозиготном состоянии не зарегистрирована.

На фоне лечения в неврологическом статусе без динамики девочка была выписана домой в стабильном состоянии. Продолжала наблюдаться неврологом амбулаторно, постоянно получала курсы ноотропной терапии, массаж, без существенного эффекта.

Для проведения обследования и лечения направлена в 3-е отделение ОДКБ г. Курска. При осмотре физическое и психомоторное развитие дисгармоничное. Состояние ребенка среднетяжелое за счет неврологической симптоматики, стабильное. Сознание ясное. Спонтанная двигательная активность значительно снижена. На осмотр реагирует слабым усилением двигательной активности. Вскармливание смесью «Малютка» по 200 мл + прикормы по возрасту, ест самостоятельно, не срыгивает. Повышенного питания (вес 10,750 кг, при должной массе тела – 9,5 кг, рост 72 см). Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Склеры светлые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Носовое дыхание свободное. Зев чистый, розовый. Грудная клетка не деформирована. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 30 в мин. В кислородной дотации не нуждается. Сатурация – 96%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 120 в мин. Артериальное давление – 90/50 мм рт. ст.

На момент неврологического осмотра сознание ясное. Двигательная активность значительно снижена. Менингеальных знаков, общемозговой симптоматики нет. Голова грубо не деформирована. Окружность головы – 43,5 см. Большой родничок 1,0×1,0 см, на уровне костей черепа. ЧМН – без отклонений. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. D=S. Глоточный рефлекс (+). При тракции за ручки голову пытается удержать, подтянуть. Посаженную позу без поддержки не удерживает. При вертикализации опоры нет. В положении на животе голову приподнимает слабо, нет опоры на руки, переворачивается со спины на бочок.

При лабораторном исследовании в крови изменения показателей, характерных для СПВ не отмечались.

На электроэнцефалограмме отмечались общие диффузные изменения биоэлектрической активности коры мозга в виде фрагментарного сенсомоторного ритма 7–8 в секунду, высокой представленности медленно-волновой активности тэта-дельта диапазона, высокой представленности бета-активности.

При проведении ультразвукового исследования головного мозга у пациента наблюдалось незначительное расширение боковых желудочков без нарушения ликвородинамики.

Ребенок был проконсультирован эндокринологом, после чего был выставлен диагноз «синдром Прадера–Вилли»

Для коррекции выявленных нарушений рекомендовано лечение, включающее питание по возрасту, ЛФК-комплекс, консультацию невролога и последующее наблюдение педиатра.

Ребенок был выписан в стабильном среднетяжелом состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства, масса тела при выписке составила 10,320 кг.

## Выводы

СПВ имеет относительно благоприятный прогноз. Продолжительность жизни у таких пациентов зависит от степени развития осложнений. Прогноз наиболее благоприятен при своевременной диагностике и ранней коррекции нарушений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Godler DE, Butler MG. Special Issue: Genetics of Prader–Willi syndrome. *Genes* (Basel). 2021;12(9):1429. DOI: 10.3390/genes12091429
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader–Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249–63. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9
- Butler MG. Benefits and limitations of prenatal screening for Prader–Willi syndrome. *Prenat Diagn*. 2017;37(1):81–94. DOI: 10.1002/pd.4914
- Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader–Willi syndrome. *Pediatr Obes*. 2018;13(1):3–13. DOI: 10.1111/ijpo.12177
- Noordam C, Høybye C, Eiholzer U. Prader–Willi syndrome and hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2705. DOI: 10.3390/ijms22052705
- Schwartz L, Caixàs A, Dimitropoulos A et al. Behavioral features in Prader–Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium. *J Neurodev Disord*. 2021;13(1):25. DOI: 10.1186/s11689-021-09373-2
- Yang-Li D, Fei-Hong L, Hui-Wen Z et al. Recommendations for the diagnosis and management of childhood Prader–Willi syndrome in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):221. DOI: 10.1186/s13023-022-02302-z
- Erhardt É, Molnár D. Prader–Willi Syndrome: Possibilities of Weight Gain Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2022;14(9):1950. DOI: 10.3390/nu14091950
- Diene G, Angulo M, Hale PM et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader–Willi Syndrome and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):4–12. DOI: 10.1210/clinem/dgac549
- Alves C, Franco RR. Prader–Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):223–34.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Хмелевская Ирина Григорьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

**Разинькова Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

**Миненкова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru

**Яковлева Дарья Руслановна** – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: darya.yakovleva.o86@mail.ru

**Громов Ростислав Евгеньевич** – студент 4-го курса стоматологического факультета, ФГБОУ ВО КГМУ

Поступила в редакцию: 23.01.2024

Поступила после рецензирования: 26.01.2024

Принята к публикации: 01.02.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Irina G. Khmelevskaya** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Kursk State Medical University. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

**Natalia S. Razinkova** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

**Tatiana A. Minenkova** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru

**Darya R. Yakovleva** – Student, Kursk State Medical University. E-mail: darya.yakovleva.o86@mail.ru

**Rostislav E. Gromov** – Student, Kursk State Medical University

Received: 23.01.2024

Revised: 26.01.2024

Accepted: 01.02.2024

## 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.

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

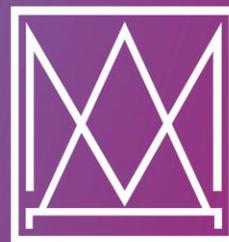
28–30 МАЯ 2024 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»  
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,  
3 ПАВ., 4 ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)



**БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!**

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР ООО «МЕДИ ЭКСПО»



МЕДИЦИНСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА

2024



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ  
НА САЙТЕ MEDIEXP0.RU

10-11 ИЮНЯ  
2024 г.

Конгресс-центр ЦМТ  
г. Москва, Краснопресненская наб.,  
12 (подъезд 4)

XVI Международный конгресс  
НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2024



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ  
СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

Официальный  
сайт Конгресса  
**neurorehab.pro**

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»



Всероссийский конгресс  
по геронтологии и гериатрии  
с международным участием

**16–17 мая 2024 г.**

Гостиница Рэдиссон Славянская  
г. Москва, пл. Европы, 2

Регистрация на сайте [geriatrics-conf.ru](http://geriatrics-conf.ru)

X Межведомственная научно-практическая  
**конференция**



**«Инфекционные болезни –  
актуальные проблемы,  
лечение и профилактика»**

**г. Москва**

**16 - 17 мая 2024 г.**





# 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-конференция

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



Анонсы  
предстоящих  
мероприятий



Дайджесты  
по материалам  
симпозиумов

## ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



16+

# Легкое управление диабетом\* с помощью умной подсветки!



Contour<sup>TM</sup>  
plus ONE<sup>®</sup>

КОНТУР<sup>TM</sup> ПЛЮС УАН  
Система для измерения  
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании<sup>1</sup>
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»<sup>2</sup>
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску<sup>3</sup>
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

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

\*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

