



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

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ  
В ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Прогностическая значимость уровня  
С-реактивного белка при хронической  
сердечной недостаточности

Тромбоэмболия легочной артерии на фоне  
активации свертывающей системы крови

Три составные части лекарственного  
препарата на основе  $\beta$ -адреноблокатора

Генно-инженерная биологическая терапия  
при ревматоидном артрите

Современные механизмы защиты  
эпителия дыхательных путей

Местное применение препаратов серебра  
при раневой инфекции



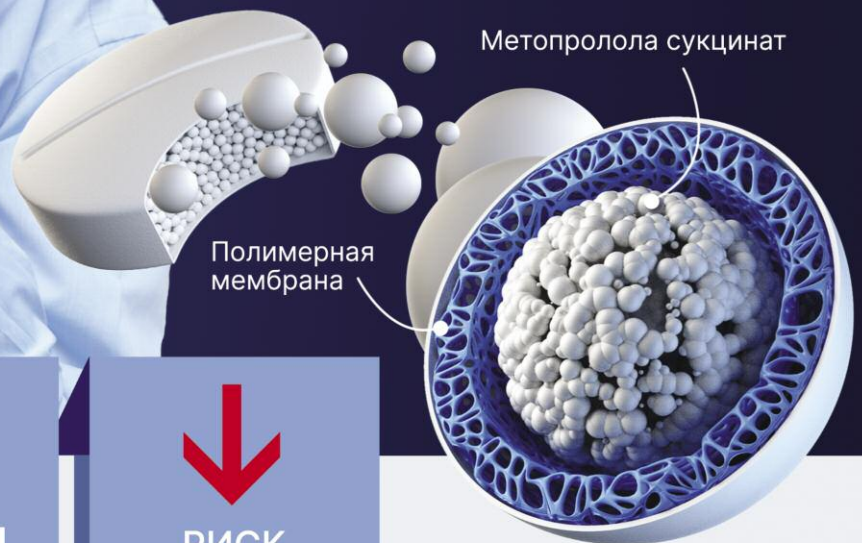
**БЕТАЛОК® 30К**  
β<sub>1</sub> МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТ

## ПОЧЕМУ, ЕСЛИ β-АБ, ТО БЕТАЛОК® 30К?

### ФОРМА 30К:

**ЛУЧШАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ<sup>1</sup>**

В отношении β<sub>1</sub>-адренорецепторов  
vs обычные таб. формы



КОНТРОЛЬ  
АД и ЧСС



>24  
ЧАСОВ\*



РИСК  
ПОБОЧНЫХ  
ЯВЛЕНИЙ\*\*

## β-АБ В ОСОБОЙ# ФОРМЕ ВЫПУСКА, ДЛЯ КОНТРОЛЯ БОЛЕЕ 24 ЧАСОВ\* АД И ЧСС С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1-5</sup>

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, ОХЛП — Общая характеристика лекарственного препарата, ЧСС — частота сердечных сокращений.

\* Под особой формой подразумевается таблетка метопролола сукцината в форме CR/XL, которая состоит из спрессованных сферических гранул, содержащих активное ЛС и покрытых этилцеллюлозной полимерной мембраной, контролирующей высвобождение лекарства из гранул (технология CR/XL ZOK – Controlled Release/Extended Release – контролируемое высвобождение ЛС/длительное высвобождение ЛС, Zero-Order-Kinetics – кинетика нулевого порядка). \* Указание в инструкции по медицинскому применению ЛП на устойчивый клинический эффект более 24 часов. \*\* Ниже риск межлекарственных взаимодействий.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Беталок® 30К (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(002842)-(РГ-РУ) от 24.07.2023 <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01>. 2. Jansson S-O, Malm A.E., Lundstrom T. Drugs RD (2014) 14:325-332. 3. Kendall M.J. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1989). 4. Sandberg A, et al. J Clin Pharmacol. 1990;30:S2-16. 5. Бубнова М.Г. Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL. CardioСоматика. 2022;13(1):51-62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, Факс: +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)  
Номер одобрения: RU-20942, дата одобрения 25.04.2024, дата истечения 24.04.2026

ОХЛП Беталок® 30К  
(ЛП-№(002842)-(РГ-РУ)  
от 24.07.2023)



AstraZeneca

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

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министрства 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 / №11

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

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

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Александр Сергеевич Духанин, д-р мед. наук, проф., ОГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)  
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Aleksandr S. Duhinin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research 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

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

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

Т.А. Романовская

Направления

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

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

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

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

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

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

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

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 20.12.2024

Возрастное ограничение 16+

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ГЛАВНАЯ ТЕМА: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

#### Клинический случай

Прогностическая значимость повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Клинический случай  
Ю.С. Белоцерских, А.И. Кочетков, И.Ф. Кроткова, И.И. Синицина, О.Д. Остроумова

6

### MAIN TOPIC: DIAGNOSTICS

#### Clinical Case

The prognostic value of increasing of high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure with a preserved ejection fraction. A clinical case  
Yu.S. Belozerskikh, A.I. Kochetkov, I.F. Krotkova, I.I. Sinitsina, O.D. Ostroumova

6

#### Клинический случай

Роль аномалий коронарных артерий в развитии инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста (описание клинических случаев)  
И.Б. Базина, О.А. Козырев, Н.Н. Декнич, Е.М. Горбачева, Д.М. Слончакова, И.В. Ильюшина, Д.С. Рожков, С.К. Зубков

12

#### Clinical Case

The role of coronary artery abnormalities in the development of myocardial infarction in young patients (description of clinical cases)  
I.B. Bazina, O.A. Kozirev, N.N. Deknich, E.M. Gorbacheva, D.M. Slonchakova, I.V. Ilyushina, D.S. Rozhkov, S.K. Zubkov

12

#### Клинический случай

Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии на фоне активации свертывающей системы крови  
О.В. Замахина, Ю.О. Слепцова, Е.В. Усачева, Э.Г. Султан-Муратова

19

#### Clinical Case

Clinical case of pulmonary embolism secondary to coagulation  
O.V. Zamašina, J.O. Slepцова, E.V. Usacheva, E.G. Sultan-Muratova

19

#### Оригинальная статья

Травматические повреждения легких и плевры у пациентов с боевыми ранениями: анализ клинических случаев  
С.В. Тополянская, Д.С. Кошуриков, Е.В. Антонова, М.Н. Куржос, М.Х. Пиларова, С.А. Рачина, К.А. Лыткина, Г.Г. Мелконян

25

#### Original Article

Traumatic injuries of the lungs and pleura: an analysis of clinical cases  
S.V. Topolyanskaya, D.S. Koshurikov, E.V. Antonova, M.N. Kurzhos, M.Kh. Pilyarova, S.A. Rachina, K.A. Lytkina, G.G. Melkonyan

25

### ГЛАВНАЯ ТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

#### Лекция

Три составные части лекарственного препарата на основе β-адреноблокатора: стратегия создания и эффективного клинического применения  
А.С. Духанин

37

### MAIN TOPIC: CLINICAL PHARMACOLOGY

#### Lecture

Three pharmacological blocks of a drug based on a β-adrenergic blocker: a strategy for its creation and effective clinical use  
A.S. Duhinin

37

#### Клинический случай

Эффективность терапии современными статинами (клинический случай)  
А.Л. Лушчик, О.А. Землянухина, О.А. Панина, И.А. Фирсова, В.Н. Калаев

44

#### Clinical Case

Effectiveness of modern statin therapy (clinical case)  
A.L. Lushchik, O.A. Zemliankhina, O.A. Panina, I.A. Firsova, V.N. Kalaev

44

#### Клинический случай

К вопросу о роли полиморфных вариантов гена CYP2C19 в развитии кровотечения у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий  
В.А. Де, А.И. Кочетков, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, В.А. Коник, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев

49

#### Clinical Case

The role of CYP2C19 gene variants in the development of bleeding in patients receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy: a clinical case of a patient with coronary heart disease and atrial fibrillation after acute coronary syndrome  
V.A. De, A.I. Kochetkov, K.B. Mirzaev, Sh.P. Abdullayev, V.A. Konik, O.D. Ostroumova, D.A. Sychev

49

#### Обзор

Безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов: фокус на ребамипид  
Н.М. Воробьева, И.П. Маляя, В.Д. Закиев, О.Н. Ткачева

55

#### Review

Safety of antithrombotic therapy in cardiac patients: focus on rebamipid  
N.M. Vorobyeva, I.P. Malaya, V.D. Zakiev, O.N. Tkacheva

55

#### Оригинальная статья

Метаболические изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию  
Л.М. Мусаева, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова

62

#### Original Article

Metabolic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs  
L.M. Musaeva, I.V. Menshikova, S.A. Appolonova, K.M. Shestakova

62

#### Оригинальная статья

Наблюдательное исследование по оценке использования, безопасности и эффективности кортикостероидов у пациентов оториноларингологического и пульмонологического отделений специализированной университетской клиники  
С.С. Бину, Решма, К. Судит, Г.П. Сурахонне, Ж. Томи

70

#### Original Article

An observational study on utilization, safety and efficacy of corticosteroids in otorhinolaryngology and pulmonary medicine patients in a tertiary care teaching hospital  
S.S. Binu, Reshma, K. Sujith, G.P. Surahonne, J. Tomy

70

#### Обзор

Современные механизмы защиты эпителия дыхательных путей  
Л.А. Пономарева, И.С. Зубарев, С.А. Бернс, А.А. Чинова, Е.Н. Попова

76

#### Review

Modern respiratory epithelium protection mechanisms  
L.A. Ponomareva, I.S. Zubarev, S.A. Berns, A.A. Chinova, E.N. Popova

76

#### Обзор

Использование альтернативных никотинсодержащих продуктов для снижения вреда у пациентов, не отказывающихся от потребления никотина. Нарративный обзор  
М.Л. Максимов, М.С. Данилова, А.А. Шикалева, А.А. Звезгинцева

85

#### Review

Using alternative nicotine products to reduce harm to patients not refusing nicotine consumption. Narrative review  
M.L. Maksimov, M.S. Danilova, A.A. Shikaleva, A.A. Zvezgintzeva

85

#### Обзор

Тестостерон при старении, связанном с сидячим образом жизни, и стратегии борьбы со старением  
Халед А. Абдель-Шатер

101

#### Review

The influence of anti-aging approaches on testosterone levels in sedentary elderly men  
Khaled A. Abdel-Sater

101

#### Кокрейновский систематический обзор

Является ли использование непрерывной инфузии петлевых диуретиков лучшей альтернативой, чем болюсные инъекции, при острой сердечной недостаточности?

106

#### Cochrane Systematic Review

Is the use of continuous infusion of loop diuretics better than bolus injections for acute heart failure?

106

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

#### Оригинальная статья

Иммунный и иммуногистохимический профиль у женщин с невынашиванием беременности: современные подходы и данные исследований  
Г.Д. Матризева, Г.А. Ихтиярова

108

### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

#### Original Article

Immune and immunohistochemical profile in women with miscarriage: modern approaches and research data  
G.D. Matrizeva, G.A. Ikhtiyarova

108

### ДЕРМАТОЛОГИЯ

#### Клинический случай

Особенности течения бактериальной инфекции кожи у пациентов с сахарным диабетом. Современные методы контроля гликемии. Клиническое наблюдение  
М.В. Машина

118

### DERMATOLOGY

#### Clinical Case

Features of the course of bacterial infection of the skin in patients with diabetes mellitus. Modern methods of glycemic control. Clinical observation  
M.V. Mashina

118

### СТОМАТОЛОГИЯ

#### Оригинальная статья

Клиническая эффективность геля Холисал в составе комплексного консервативного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта  
Н.Б. Петрухина, М.В. Снегирев, М.В. Салтовец

125

### STOMATOLOGY

#### Original Article

Clinical efficacy of Holisal gel as part of complex conservative treatment of patients with inflammatory periodontal diseases  
N.B. Petrukina, M.V. Snegirev, M.V. Saltovets

125

### ХИРУРГИЯ

#### Обзор и клинический случай

Псевдоаневризма селезеночной артерии: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение  
А.В. Семенов, А.Л. Скугарев, Г.Р. Сетдикова, Е.А. Степанова, М.А. Болдырев

135

### SURGERY

#### Review and Clinical Case

Pseudoaneurysm of splenic artery: literature review and clinical case  
A.V. Semenov, A.L. Skugarev, G.R. Setdikova, E.A. Stepanova, M.A. Boldyrev

135

#### Обзор

Местное применение препаратов серебра при раневой инфекции  
А.Ф. Харазов, И.В. Сергиенко

142

#### Review

Local use of silver compounds in wound infection  
A.F. Kharazov, I.V. Sergienko

142

### ПЕДИАТРИЯ

#### Клинический случай

Клиническое наблюдение мультисистемного поражения органов, обусловленного мутацией HNF1B  
Л.Ю. Попова, Г.Д. Алеманова, А.А. Альбакасова, А.И. Шишкина, Л.М. Аллаhverдиев

149

### PEDIATRICS

#### Clinical Case

Clinical observation of multisystem organ damage caused by HNF1B mutation  
L.Yu. Popova, G.D. Alemanova, A.A. Albakasova, A.I. Shishkina, L.M. Allahverdiev

149

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

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

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

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

### ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

### ГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

### ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

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

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

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

**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., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Зырянов Сергей Кенсаринвич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

**Федорова 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., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

### ПЕДИАТРИЯ

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

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

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

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

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

### ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

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

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

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

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

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

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

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

### УРОЛОГИЯ

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

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

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

**Раснер Павел Ильич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «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., ФГАУ ВО «Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

# CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

**Alexander I. Sinopalnikov,**

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

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Bayan A. Ainabekova,**

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

**Dmitry I. Trukhan,**

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

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Dmitriy S. Bordin,**

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

**Natalia B. Gubergrits,**

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

**Sergei I. Pimanov,**

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

**Ekaterina Yu. Plotnikova,**

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

**Venera S. Rakhmetova,**

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

**Aleksei A. Samsonov,**

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

### HEMOSTASIOLOGY

**Evgenii V. Roitman,**

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

### GYNECOLOGY

**Rushanya I. Gabidullina,**

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

**Svetlana O. Dubrovina,**

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

**Mekan R. Orazov,**

Dr. Sci. (Med.), 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. Bатыrbekov,**

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

**Ilya V. Sivokozov,**

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

### CARDIOLOGY

**Marat V. Ezhov,**

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

**Yurii A. Karpov,**

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

**Olga D. Ostroumova,**

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

**Igor V. Sergienko,**

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

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhinin,**

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

**Sergei K. Zyryanov,**

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

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

**Elena S. Akarachkova,**

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

**Natalia V. Fedorova,**

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

**Pavel R. Kamchatnov,**

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

**Leonid B. Likhтерman,**

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

**Marina V. Putilina,**

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

**Olga A. Shavlovskaya**

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

**Maksim V. Zamergrad,**

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

### ONCOLOGY

**Sergei A. Ivanov,**

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

### OTORHINOLARYNGOLOGY

**Sergei V. Ryazancev,**

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

**Valerii M. Svistushkin,**

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

### PEDIATRICS

**Maiya D. Bakradze,**

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

**Svetlana I. Erdes,**

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

**Elena S. Saharova,**

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

**Olga V. Zayceva,**

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

**Irina N. Zaharova,**

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

### MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

**Alla S. Avedisova,**

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

**Vladimir E. Medvedev,**

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

**Yury P. Sivolap,**

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

### PULMONOLOGY

**Yulia G. Belotserkovskaya,**

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

**Elena N. Popova,**

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

**Anna G. Romanovskikh,**

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

**Andrei A. Zaycev,**

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

### UROLOGY

**Adel S. Al-Shukri,**

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

**Lev E. Belyi,**

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

**Vladimir V. Borisov,**

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

**Pavel I. Rasner,**

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

### ENDOCRINOLOGY

**Galina A. Batrak,**

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

**Elena V. Biryukova,**

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

**Gagik R. Galstyan,**

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

**Nina A. Petunina,**

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



Клинический случай

# Прогностическая значимость повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Клинический случай

Ю.С. Белозерских<sup>1,2</sup>, А.И. Кочетков<sup>1</sup>, И.Ф. Кроткова<sup>1</sup>, И.И. Сеницина<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>✉1,3</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия✉ [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 70 лет, длительно страдавшего хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), проходившего лечение по поводу декомпенсации СНсФВ, с развившимся фатальным ишемическим инсультом в течение 1-го года с момента исходной госпитализации. Причиной исходной госпитализации пациента в стационар в отделение реанимации и интенсивной терапии явилась декомпенсация СНсФВ, в 1-е сутки уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови – 7,53 мг/л. В период госпитализации проводилась консервативная медикаментозная терапия, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, были даны рекомендации по лечению в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Через 360 дней после выписки пациент был повторно госпитализирован в стационар в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с острым нарушением мозгового кровообращения в бассейне левой среднечерепной артерии, отеком головного мозга, дислокационным синдромом. Несмотря на проводимую интенсивную консервативную терапию, спустя сутки с момента госпитализации пациент умер. На примере конкретного клинического случая в статье обсуждается вопрос о уровне высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови как предикторе повышенного риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с СНсФВ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемический инсульт, прогноз, высокочувствительный С-реактивный белок, клинический случай.

**Для цитирования:** Белозерских Ю.С., Кочетков А.И., Кроткова И.Ф., Сеницина И.И., Остроумова О.Д. Прогностическая значимость повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 6–10. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00510

## Clinical Case

# The prognostic value of increasing of high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure with a preserved ejection fraction. A clinical case

Yuliia S. Belozerskikh<sup>1,2</sup>, Aleksey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Irina F. Krotkova<sup>1</sup>, Irina I. Sinitsina<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>✉1,3</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine, Moscow, Russia;<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia✉ [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Abstract

We present a clinical case of a 70-year-old man with a long history of chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), treated for decompensated HFpEF, who developed a fatal ischemic stroke during the first year from the initial hospitalization. The reason for the patient's initial hospitalization in the intensive care unit was decompensation of HFpEF; on the first day, the level of high-sensitivity C-reactive protein in the blood serum was 7.53 mg/l. During the hospitalization, conservative drug therapy was carried out, the patient was discharged in satisfactory condition, and treatment recommendations were given in accordance with current clinical guidelines. 360 days after discharge, the patient was readmitted to the hospital in the intensive care unit due to acute ischemic stroke in the left middle cerebral artery, cerebral edema, and dislocation syndrome. A day later the patient's death was recorded. Using this clinical case as an example, the article discusses the issue of high-sensitivity C-reactive protein levels as a predictor of an increased risk of adverse outcomes in patients with HFpEF.

**Keywords:** chronic heart failure, ischemic stroke, prognosis, high-sensitivity C-reactive protein, clinical case.

**For citation:** Belozerskikh Yu.S., Kochetkov A.I., Krotkova I.F., Sinitsina I.I., Ostroumova O.D. The prognostic value of increasing of high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure with a preserved ejection fraction. A clinical case. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (11): 6–10 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00510

## Введение

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является многогранным заболеванием с различным патогенезом, и точные механизмы, влияющие на развитие СНсФВ, в настоящее время так окончательно и не определены [1, 2]. Одной из важнейших причин возникновения и прогрессирования СНсФВ является хроническое вялотекущее воспаление [3, 4].

В настоящее время исключительно мало данных об уровнях высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и их прогностической значимости при декомпенсации хронической СНсФВ (ХСНсФВ). В последнее десятилетие активно изучаются уровни вчСРБ и их влияние на прогноз и течение острой сердечной недостаточности (СН) и при хронической СН с низкой фракцией выброса (ФВ) [5]. Хотя даже эти результаты весьма неоднозначны [6].

Приводим клиническое наблюдение о развитии ишемического осложнения (фатального ишемического инсульта) у пациента, длительно страдавшего СНсФВ, у которого был констатирован высокий уровень вчСРБ.

## Клинический случай

Пациент Д., 70 лет, масса тела 69 кг, рост 178 см, индекс массы тела 21,8 кг/м<sup>2</sup>, поступил в отделение реанимации для кардиологических больных с жалобами на выраженную одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей (стопы, голени), быструю утомляемость с SpO<sub>2</sub> 89%, проводилась оксигенотерапия 6 л/мин, FiO<sub>2</sub> 30%.

Из анамнеза заболевания известно, что длительно, более 5 лет, страдает ишемической кардиомиопатией, артериальной гипертензией. У врача-кардиолога по месту жительства не наблюдался. В 2019 г. проходил диспансеризацию на работе, где был впервые выставлен диагноз ХСНсФВ. Соответствующую терапию не принимал. Из лекарственных препаратов принимал нестероидные противовоспалительные препараты при головной боли, моксонидин при повышении артериального давления (АД) выше 180/90 мм рт. ст. Отмечал появление отеков стоп, утомляемость при физической нагрузке с августа 2021 г., к врачу не обращался. В конце августа стал отмечать одышку при минимальной физической нагрузке, потливость, нестабильность АД, учащенное сердцебиение. При измерении АД на электронном тонометре дома частота сердечных сокращений (ЧСС) 134 уд/мин. В сентябре 2021 г. в связи с одышкой в покое пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, был госпитализирован в отделение реанимации для кардиологических больных.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, сознание ясное. По шкале комы Глазго 15 баллов; Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) – 4 балла; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) – 21 балл. Температура тела 36,5°C. Кожные покровы обычной окраски. Повышенная потливость. Выраженные периферические отеки голени и стоп. Костно-мышечная система без патологических изменений.

Частота дыхательных движений 28 в минуту. SpO<sub>2</sub> 89%, FiO<sub>2</sub> 30%. Инсуффляция O<sub>2</sub> 6 л/мин. Дыхание через маску для неинвазивной вентиляции. Аускультативно дыхание в легких жесткое, ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы при форсированном дыхании. Ритм сердца правильный. На прикроватном мониторе ритм синусовый. При аускультации сердца тоны приглушенные, ритмичные. Пульс умеренного наполнения, умеренного напряжения. АД 105/72 мм рт. ст., среднее АД 65 мм рт. ст., ЧСС 117 уд/мин. Живот не увеличен, симметричный. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Аускультативно перистальтика вялая. Мочеиспускание по катетеру. Цвет мочи темно-желтый. Диурез с момента поступления в течение 4 ч – 400 мл.

**Электрокардиография:** синусовый ритм, тахикардия с ЧСС 121 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

**Эхокардиография:** конечный диастолический объем ЛЖ 147 мл; индекс конечного диастолического объема 79,05 мл/м<sup>2</sup>; ударный объем ЛЖ 99 мл; конечно-систолический объем ЛЖ 48 мл; индекс конечно-систолического объема 25,81 мл/м<sup>2</sup>; конечно-систолический размер ЛЖ 6,38 см; конечно-диастолический размер 4,20 см; толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см; толщина задней стенки ЛЖ 1,1 см; масса миокарда ЛЖ 173,82 г; индекс массы миокарда ЛЖ 93,47 г/м<sup>2</sup>; ФВ ЛЖ 65%; правое предсердие 4,31 см; левое предсердие 3,1 см; правый желудочек 2 см; аорта 2,4 см; диастолическая дисфункция ЛЖ 3-й степени.

**Рентгенография органов грудной клетки:** возрастные изменения, центральный венозный катетер справа.

**Лабораторные методы диагностики.** вчСРБ (при поступлении) 7,53 мг/л, тропонин I 0,24 нг/мл, протромбиновое время 15,2 с.

Биохимический анализ крови: общий холестерин 3,1 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 130 ммоль/л, креатинин 86,40 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 83,00 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), билирубин 23,81 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 79,2 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 36,52 Ед/л, глюкоза 6,38 ммоль/л.

**Общий анализ крови:** гемоглобин 127 г/л, лейкоциты 9,01×10<sup>9</sup>, тромбоциты 286×10<sup>9</sup>, прокальцитонин 0 нг/мл.

**Газовый состав крови:** рН 7,16, pCO<sub>2</sub> 48 мм рт. ст., рO<sub>2</sub> 42 мм рт. ст.

**Лечение.** Ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг 1 раз в сутки вечером, бисопролол 5 мг 2 раза в сутки, симвастатин 20 мг 1 раз в сутки вечером, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки утром; рамиприл 12,5 мг 2 раза в сутки утром и вечером; в первые 2 сут – фуросемид 40 мг 1 раз в сутки утром.

**Диагноз при выписке.** Ишемическая болезнь сердца. Ишемическая кардиомиопатия. ХСНсФВ (60%), декомпенсация. Недостаточность кровообращения 2Б, функциональный класс III по New York Heart Associa-

tion (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Через 5 дней больной был выписан из стационара с улучшением и рекомендациями: медикаментозное лечение – АСК 100 мг 1 раз в сутки вечером, бисопролол 5 мг 1 раз в сутки утром, рамиприл 25 мг 1 раз в сутки утром (под контролем уровня креатинина и калия), спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки утром (под контролем уровня калия и креатинина); симвастатин 20 мг 1 раз в сутки вечером (под контролем трансаминаз АЛТ, АСТ); ограничение объема жидкости – менее 2 л/сут; ограничение потребления соли – менее 3 г/сут; контроль массы тела, упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха; наблюдение у кардиолога по месту жительства.

Необходимо отметить, что при поступлении в момент исходной госпитализации в первые 24 ч у пациента уровень вЧСРБ в сыворотке крови составил 7,53 мг/л.

Спустя 360 дней с момента исходной госпитализации пациент был госпитализирован с острым нарушением мозгового кровообращения в отделение реанимации. Из анамнеза известно, что пациент 3 сут не выходил на связь, был обнаружен родственниками лежащим без сознания на полу, была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

При поступлении в стационар состояние тяжелое. Цвет кожных покровов землистый. Пониженная влажность кожи. Тургор сохранен. Цианоз отсутствует. Слизистая полости рта с белым налетом. Гематома на левом колене. Мацерации в области бедра. Частота дыхания 21 в минуту, ритм дыхания регулярный. Дыхание самостоятельное, естественным путем,  $FiO_2$  21%,  $SpO_2$  92%, инсuffляция  $O_2$  5 л/мин. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 70 уд/мин. Пульс умеренного наполнения, умеренного напряжения. Живот не увеличен в объеме. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Мочеиспускание по катетеру. Цвет мочи темный, цвета заварки.

*Неврологический статус при поступлении.* Шкала комы Глазго 12 баллов. Глубокое оглушение. Менингеальных знаков нет. Отклонение глазного яблока вправо. Фотореакции, корнеальные рефлексы сохранены. Лицо асимметричное за счет сглаженности правой носогубной складки. Глубокие сухожильные рефлексы живые, D>S. Мышечный тонус снижен с правых конечностей. Нарушения чувствительности достоверно проверить не представляется возможным в силу тяжести состояния. Выставлен диагноз: инфаркт головного мозга (ГМ) в бассейне левой среднемозговой артерии неизвестной давности, неуточненный подтип по классификации TOAST на основании клинических данных.

Ввиду угнетения сознания до уровня сопора, брадипноэ пациенту были произведены интубация трахеи трубкой 8,0, перевод на искусственную вентиляцию легких аппаратом Mindray в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation volume control с параметрами:  $FiO_2$  50%, частота дыхательных движений 16 в минуту,

дыхательный объем 500 мл, РЕЕР 5 см. С целью проведения инфузионной, возможной инфузионно-трансфузионной терапии, вазопрессорной поддержки была произведена катетеризация правой подключичной вены.

*Компьютерная томография (КТ) ГМ:* в базальных ядрах и перивентрикулярном белом веществе определяются сосудистые очаги. Желудочки мозга не расширены, боковые симметричные. Срединные структуры не смещены. Конвекситальные борозды с расширением ликворных пространств. Базальные цистерны не деформированы. Гипофиз без особенностей. Краниовертебральный переход без особенностей. Костно-травматических изменений не выявлено. Пневматизация околоносовых пазух не нарушена.

*КТ органов грудной клетки:* КТ-признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии.

*Эндоскопическое исследование трахеи и бронхов:* бронхи осмотрены до сегментарных. В просвете сегментарных бронхов с обеих сторон определяется незначительное количество слизисто-гнойного содержимого. Слизистая оболочка сегментарных бронхов очагово гиперемированна. Сосудистый рисунок местами смазан. Хрящевые кольца контурируют. Проведена санация бронхов с физраствором 40,0 мл порциями по 10,0 мл через бронхоскоп. После санации просвет бронхов свободен.

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства:* диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Мочекаменная болезнь: конкременты в чашечках обеих почек. Выраженный метеоризм.

**Лабораторные методы диагностики.** Протромбиновое время 39,9 с, международное нормализованное отношение 3,73, активированное частичное тромбoplastиновое время 53,7 с, СРБ 54,03 мг/л, калий 2,9 ммоль/л, натрий 157,01 ммоль/л, креатинин 165,5 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 38,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), билирубин 24,2 мкмоль/л, АСТ 69,1 Ед/л, АЛТ 27,6 Ед/л, глюкоза 8,39 ммоль/л.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 133 г/л, лейкоциты  $11,9 \times 10^9$ , тромбоциты  $122 \times 10^9$ .

*Газовый состав крови:* рН 7,48,  $pCO_2$  26,3 мм рт. ст.,  $pO_2$  58,1 мм рт. ст.

**Лечение.** Инфузионная терапия: натрия хлорид 1000 мл, Стерофундин 1000 мл, калия хлорид 80 мл; антибактериальная терапия: амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г 3 раза в сутки; АСК 100 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки; омепразол 20 мг 1 раз в сутки. С целью седации был использован пропofол, с целью релаксации – рокуроний. Адреналин в суммарной дозе 6 мг применялся для проведения сердечно-легочной реанимации.

**Диагноз.** Цереброваскулярная болезнь. Инфаркт ГМ в бассейне левой среднемозговой артерии неизвестной давности, неуточненный подтип по TOAST. Атеросклероз сосудов ГМ. Отек ГМ. Дислокационный синдром. Острая декомпенсация СН. Отек легких. Тром-



боэмболия легочной артерии. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Полиорганная недостаточность (дыхательная, церебральная, печеночная, почечная).

Спустя сутки была констатирована смерть пациента.

**Выдержка из патологоанатомического вскрытия.** Внутренняя поверхность мягких покровов головы серовато-красноватого цвета, влажная, блестящая, без кровоизлияний. Височные мышцы красного цвета, влажноватые, блестящие, без кровоизлияний. Кости свода и основания черепа, кости и хрящи носа целы. Твердая оболочка ГМ цела, не напряжена, серовато-белесоватого цвета, зернистого вида по ходу сосудов, в синусах ее умеренное количество темной жидкой крови, под ней кровоизлияний не обнаружено. Между оболочкой и костями черепа кровоизлияний нет. Оболочка хорошо отделяется от костей черепа. Паутинная оболочка ГМ тонкая, сероватая, блестящая; пахионовы грануляции оболочки серовато-белесоватого цвета, хорошо выражены. В подпаутинном пространстве скопление небольшое большого количества прозрачной желтой жидкости. Мягкая мозговая оболочка с умеренно выраженными сосудами. В просветах артерий нижней поверхности полушарий ГМ жидкая кровь в умеренном количестве, в интима артерий основания мозга рассеяны липидные пятна и фиброзные бляшки с очагами кальциноза, местами суживающие просветы сосудов на 50–75%, с наличием в левой средней мозговой артерии красных тромботических масс длиной 0,4 см, полностью обтурирующих ее просвет. ГМ массой 1251 г. Извилины уплощены, борозды несколько сужены. Вещество мозга на разрезах влажное умеренного кровенаполнения дрябловатой консистенции, кора серовато-коричневого цвета, с наличием очага колликативного некроза левого полушария размерами 13×7×5 см и кисты правого полушария в затылочной доле размерами 4,0×3,0×2,5 см с гемосидерозом. Просветы боковых желудочков умеренно расширены, задние рога их закруглены; субэпендимарные вены инъецированы. Варолиев мост на разрезе серовато-белесоватого цвета. Мозжечок древовидной структуры, симметричность зубчатых ядер не нарушена. Сосудистые сплетения боковых желудочков серо-розового цвета.

Тяжесть состояния пациента была вызвана острой церебральной недостаточностью на фоне инфаркта ГМ в бассейне левой средней мозговой артерии, дыхательной недостаточностью на фоне развившейся левосторонней нижнедолевой пневмонии, острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком ГМ. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме успеха не имели. Пациент провел в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии сутки. По результатам патологоанатомического заключения

расхождений в диагнозе не было. Причиной смерти явился инфаркт ГМ.

Учитывая данные научной литературы, мы провели исследование, целью которого являлось изучение возможной взаимосвязи между уровнем вЧСРБ у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСНсФВ (n=372, медиана возраста 72,6 [63,27; 82,76] года, из них 55,7% мужчины), и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта) в течение года с момента исходной госпитализации. Медиана вЧСРБ (в течение 1-х суток госпитализации) составила 4,97 [3,89; 5,95] мг/л. Все больные были разделены на группы в зависимости от уровня вЧСРБ:

- первый терциль – вЧСРБ < 4,32 мг/л;
- второй терциль – уровень вЧСРБ 4,32–5,77 мг/л;
- третий терциль – вЧСРБ > 5,77 мг/л.

За период наблюдения у 6 (1,6%) пациентов развился нефатальный инфаркт миокарда, у 30 (8,1%) – фатальный инфаркт миокарда, а у 10 (2,7%) – инсульт (все фатальные).

Применив регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, функциональный класс СН по NYHA, систолическое АД, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, ФВ ЛЖ, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β-адреноблокаторов, мы оценивали независимое влияние уровня (терциля) вЧСРБ на исходы в течение периода наблюдения (12 мес). С помощью данного статистического метода мы обнаружили, что увеличение вЧСРБ на каждый терциль было независимо ассоциировано с повышением риска развития инсульта (отношение шансов 3,06; 95% доверительный интервал 1,17–7,97;  $p=0,022$ ). В отношении риска развития инфаркта миокарда статистически значимой связи обнаружено не было.

Таким образом, в приведенном клиническом наблюдении уровень вЧСРБ у пациента относился к самому высокому терцилю. Несмотря на то, что проводимая медикаментозная терапия СНсФВ соответствовала действующим клиническим рекомендациям, в течение 1-го года после исходной госпитализации у пациента развилось летальное ишемическое осложнение – инсульт.

Полученные нами данные и приведенный клинический случай свидетельствуют о том, что уровень вЧСРБ следует рассматривать как прогностический маркер повышенного риска развития неблагоприятных исходов СНсФВ.

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

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

## Литература / References

1. Sun F, Yuan L, Wang Z et al. Cardiac sympathetic overdrive, M2 macrophage activation and fibroblast heterogeneity are associated with

cardiac remodeling in a chronic pressure overload rat model of HFpEF. *Front Pharmacol* 2024;27(15):1364758.

- Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV et al. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail* 2023;11(6):619-36.
- Ukrust P, Yndestad A, Damás JK et al. Inflammation and chronic heart failure-potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev* 2004;3(3):221-7.
- Morelli S, Di Girolamo F, Angelino A et al. Anaemia as an inflammation-mediated condition during chronic heart failure. Possible role of fibrinogen. *Acta Cardiol* 2008;63(5):565-70.
- Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A et al. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail* 2014;20(5):319-26.
- Al Aseri ZA, Habib SS, Marzouk A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein on progression to heart failure occurring after the first myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2019;(15):221-7.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белозерских Юлия Сергеевна** – соискатель каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: lischuk.julia1@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9880-1468

**Кочетков Алексей Иванович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN-код: 9212-6010

**Кроткова Ирина Федоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: krotira@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9597-1648

**Синицина Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sinitsina-irina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9177-6642

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

Поступила в редакцию: 25.10.2024

Поступила после рецензирования: 05.11.2024

Принята к публикации: 14.11.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Yuliya S. Belozerskikh** – anesthesiologist-resuscitator, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine. E-mail: lischuk.julia1@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9880-1468

**Aleksey I. Kochetkov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN code: 9212-6010

**Irina F. Krotkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: krotira@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9597-1648

**Irina I. Sinitsina** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sinitsina-irina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9177-6642

**Olga D. Ostroumova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Received: 25.10.2024

Revised: 05.11.2024

Accepted: 14.11.2024

# Леркамен®

Лерканидипин



**Лерканидипин** —  
эффективное снижение АД  
и хорошая переносимость<sup>1, 2</sup>



## Базовая информация по препарату Леркамен® от 01.08.2024

Международное непатентованное наименование: лерканидипин, в дозе 10 мг и 20 мг.

**Показания к применению:** препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов.

**Режим дозирования:** рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или ½ таблетки препарата Леркамен® 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлоротиазид) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл).

**Способ применения:** внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен® 10 и Леркамен® 20.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruijlope LM; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press. 2002;11(2):95-100. doi: 10.1080/08037050211265. PMID: 12035878. 2. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03000-5. PMID: 12441211.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-05-2024-v01-print. Одобрено: 18.09.2024. РЕКЛАМА  
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Леркамен® 10



Леркамен® 20



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



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati

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



# Роль аномалий коронарных артерий в развитии инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста (описание клинических случаев)

И.Б. Базина<sup>1</sup>, О.А. Козырев<sup>1</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>1</sup>, Е.М. Горбачева<sup>1</sup>, Д.М. Слончакова<sup>1</sup>, И.В. Ильюшина<sup>1</sup>, Д.С. Рожков<sup>2</sup>, С.К. Зубков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Врожденные аномалии развития коронарных артерий (КА) – это редкая патология. Ее значение в развитии инфаркта миокарда (ИМ) неоднозначно и требует дальнейшего исследования.

**Цель.** Изучить материалы медицинских карт пациентов молодого возраста с ИМ на фоне аномалии КА. Оценить роль коронарной аномалии и дополнительные факторы риска, которые привели к развитию острой коронарной патологии в молодом возрасте.

**Материалы и методы.** Анализ медицинских карт стационарных больных с изучением анамнеза, объективных показателей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сопоставление полученных результатов с литературными данными.

**Результаты.** Представлены два клинических случая пациентов молодого возраста с ИМ. У первой пациентки 32 лет при коронароангиографии выявлено аномальное отхождение правой КА. У второго пациента 42 лет найден редкий порок развития КА – две коронаро-легочные фистулы, отходящие от правой и левой КА. Это может приводить к «синдрому коронарного обкрадывания», усугублять ишемию миокарда и способствовать развитию инфаркта. У пациентов ИМ развился без предшествующей стенокардии, в молодом возрасте, оба пациента имели факторы риска развития атеросклероза: курение, ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию. На коронарографии определялись многосудистый выраженный стенозирующий атеросклероз КА и атеротромбоз. Обоим пациентам проведено чрескожное коронарное вмешательство – лизирование тромба и стентирование КА.

**Выводы.** Врожденные аномалии КА встречаются очень редко и являются анатомической находкой при проведении коронароангиографии. У обследованных пациентов с данной аномалией ИМ развился в молодом возрасте. Основная роль принадлежала факторам риска, ведущим к стенозирующему атеросклерозу КА более 50% и атеротромбозу. Врожденные аномалии КА у представленных пациентов, особенно коронаро-легочные фистулы, могут дополнительно ухудшать кровоснабжение миокарда и создавать предпосылки для раннего повреждения и некроза. Роль врожденных аномалий КА в развитии ИМ зависит от выраженности порока и его влияния на коронарную гемодинамику, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** коронарные артерии, аномалия развития, атеросклероз, инфаркт миокарда, коронаро-легочная фистула.

**Для цитирования:** Базина И.Б., Козырев О.А., Дехнич Н.Н., Горбачева Е.М., Слончакова Д.М., Ильюшина И.В., Рожков Д.С., Зубков С.К. Роль аномалий коронарных артерий в развитии инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста (описание клинических случаев). *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 12–18. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00511

## The role of coronary artery abnormalities in the development of myocardial infarction in young patients (description of clinical cases)

Irina B. Bazina<sup>1</sup>, Natalya N. Dekhnich<sup>1</sup>, Oleg A. Kozyrev<sup>1</sup>, Ekaterina M. Gorbacheva<sup>1</sup>, Darya M. Slonchakova<sup>1</sup>, Irina V. Ilyushina<sup>1</sup>, Dmitriy S. Rozhkov<sup>2</sup>, Sergey K. Zubkov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Smolensk, Russia

## Abstract

**Relevance.** Congenital anomalies of the coronary arteries (CAs) are a rare pathology. Its significance in the development of myocardial infarction (MI) is ambiguous and requires further study.

**Aim.** To study the materials of medical records of young patients with MI on the background of CA abnormalities. To assess the role of coronary abnormality and additional risk factors that led to the development of acute coronary pathology at a young age.

**Materials and methods.** Analysis of medical records of inpatient patients with the study of anamnesis, objective indicators, results of laboratory and instrumental research methods, comparison of the results obtained with literary data.

**Results.** Two clinical cases of young patients with MI are presented. The first 32-year-old patient had an abnormal discharge of the right CA during coronary angiography. The second 42-year-old patient was found to have a rare malformation of the CA – coronary pulmonary fistulas, which can lead to "coronary theft syndrome", exacerbate myocardial ischemia and contribute to the development of MI. In patients, MI developed without previous angina pectoris, at a young age, both patients had risk factors for atherosclerosis: smoking, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension. Multivessel pronounced stenosing atherosclerosis of the CAs and atherothrombosis were determined on coronary angiography. Both patients underwent CA stenting.

**Conclusion.** Congenital anomalies of the CAs are very rare and are an anatomical finding during coronary angiography. The examined patients with this anomaly developed MI at a young age. The main role belonged to risk factors leading to stenosing atherosclerosis of the CAs by more than 50% and atherothrombosis. Congenital anomalies of the CAs in the presented patients, especially coronary pulmonary fistulas, can further worsen the blood supply to the myocardium and create prerequisites for early damage and necrosis. The role of congenital anomalies of the CAs in the development of MI depends on the severity of the defect and its effect on coronary hemodynamics.

**Keywords:** coronary arteries, developmental abnormality, atherosclerosis, myocardial infarction, coronary pulmonary fistula.

**For citation:** Bazina I.B., Kozyrev O.A., Dekhnich N.N., Gorbacheva E.M., Slonchakova D.M., Pyushina I.V., Rozhkov D.S., Zubkov S.K. The role of coronary artery abnormalities in the development of myocardial infarction in young patients (description of clinical cases). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00511

## Введение

Аномалии развития коронарных артерий (КА) встречаются очень редко, не более чем у 2–3% населения [1], при этом они представляют большой интерес. Аномалии КА при жизни пациента часто протекают бессимптомно, но могут приводить к раннему развитию острой коронарной патологии – инфаркту миокарда (ИМ), внезапной сердечной смерти [2]. Для этого необходимы такие факторы, как артериальная гипертензия, атеросклероз коронарных сосудов, врожденные и приобретенные пороки сердца, тяжелые физические нагрузки. О роли тяжелых физических нагрузок свидетельствует развитие внезапной сердечной смерти у спортсменов [3]. В настоящее время разработано много различных анатомических, клинических классификаций врожденных аномалий КА, однако они в полной мере не отражают все разнообразие и практическое значение данной патологии для пациента.

**Цель** – изучить материалы медицинских карт пациентов молодого возраста с ИМ на фоне аномалии КА. Оценить роль коронарной аномалии и дополнительные факторы риска, которые привели к развитию острой коронарной патологии в молодом возрасте.

**Материалы и методы:** анализ медицинских карт стационарных больных с изучением анамнеза, объективных показателей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сопоставление полученных результатов с литературными данными.

## Клинический случай 1

Пациентка Д. 32 лет поступила в кардиологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» с жалобами на общую слабость, тошноту, дискомфорт в области сердца. Анамнез заболевания: больной себя считает в течение последних 12 ч, когда на фоне интенсивной физической нагрузки (чистила снег) появились выраженная слабость и онемение в руках, головокружение, потемнение в глазах. Пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи и была госпитализирована.

**В анамнезе:** длительное время повышалось артериальное давление (АД) до 180/100 мм рт. ст., регулярно антигипертензивные препараты не принимала. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

**Объективно:** состояние средней тяжести. Рост 169 см, масса тела 128 кг, индекс массы тела 44,82 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Сатурация O<sub>2</sub> 94% на воздухе. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 100/60 мм рт. ст. Пульс 38 уд/мин. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах легких, частота дыхательных движений 22 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфоузлы не пальпируются.

## Обследование

• **Общий анализ крови** (табл. 1). В первом анализе выявлен лейкоцитоз до  $16,5 \times 10^9/\text{л}$ , что характерно для ИМ.

Показатель	27.11.2023	11.12.2023
Лейкоциты	$16,5 \times 10^9/\text{л}$	$5,50 \times 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$4,6 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,84 \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин, г/л	135	138
Гематокрит, %	40	42,5
Тромбоциты	$306,0 \times 10^9/\text{л}$	$375 \times 10^9/\text{л}$
СОЭ, мм/ч	20	18

Показатель	28.11.2023	04.12.2023
Общий белок, г/л	66	70
Билирубин общий, мкмоль/л	14,0	12,0
Глюкоза, ммоль/л	6,1	5,2
Мочевина, ммоль/л	7,7	3,3
Креатинин, мкмоль/л	187	70
ХС, ммоль/л	4,5	3,8
АЛТ, ЕД/л	47	166
АСТ, ЕД/л	304	36
ГГТ, ЕД/л	83	207
ЛДГ, ЕД/л	584	747
Креатинкиназа, ЕД/л	3479	213
Калий, ммоль/л		3,8
С-реактивный белок, мг/л		23,5
Тропонин I, нг/мл	26 820,0	
Сывороточное железо, мкмоль/л		7,7

Примечание. ГГТ –  $\gamma$ -глутамилтрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Показатель	28.11.2023
Протромбиновое время, с	11,4
Международное нормализованное отношение	0,9
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	62,0
Фибриноген, г/л	23,0

• **Биохимический анализ крови** (табл. 2). У пациентки значительно увеличен уровень печеночных ферментов, тропонина, креатинкиназы.

• **Коагулограмма** (табл. 3).

• **Микрореакция на сифилис** – отрицательна.

• **Антитела к ВИЧ** не обнаружены, HbSAg отрицательный, anti-HCV IgG+M – отрицательный.

Таблица 4. Липидограмма  
Table 4. Lipid profile

Показатель	30.11.2023
ХС, ммоль/л	4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,50
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,70
Триглицериды, ммоль/л	2,3
Коэффициент атерогенности	6,02
Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.	

• **Липидограмма** (табл. 4). Несмотря на нормальный уровень общего холестерина (ХС), коэффициент атерогенности и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышены, что ведет к системному атеросклерозу.

• **Электрокардиография (ЭКГ)**. Ритм синусовый, 38 в минуту, полная атриовентрикулярная (АВ)-блокада. Горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС). ЭКГ-признаки острого нижнего ИМ левого желудочка (ЛЖ) с подъемом *ST* и патологическим зубцом *Q*. В динамике через сутки: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 94 уд/мин, тахикардия. ЭОС горизонтальная. АВ-блокада 1-й степени. Зубец  $Q_{III}$ , *aVF*, *ST\_{III}*, *aVF* – немного ниже  $T_{III}$ , *aVF* – отрицательный. ЭКГ-признаки острого нижнего ИМ ЛЖ с подъемом *ST* и патологическим *Q*.

• **Эхокардиография (ЭхоКГ)** – глобальная сократимость ЛЖ снижена: фракция выброса (Simpson) 49%. Сегментарная сократимость миокарда ЛЖ нарушена: гипокинез передней стенки на базальном и срединном уровнях. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ с нарушением диастолической функции по 1-му типу. Дилатация правых камер. Уплотнение стенок аорты, створок аортального митрального клапана. Незначительная митральная и трикуспидальная регургитация.

• **Коронарография** – тип коронарного кровоснабжения миокарда правый. Ствол левой КА (ЛКА) проходим, без значимых стенозов. Бифуркация. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ): в среднем сегменте протяженный стеноз 60%, неровности контуров (рис. 1). Диагональные ветви (ДВ): ДВ 1, 2, 3 малого диаметра (около 1 мм), без значимых сужений; ДВ 4 отходит от пораженного сегмента, стеноз в устье до 20%. Огибающая ветвь (ОВ) проходима, стеноз в устье до 20%, неровности контуров. Заднебоковая ветвь (ЗБВ) ОВ 1 проходима, неровности контуров. ЗБВ ОВ 2 проходима, малого диаметра, без значимых сужений. Правая КА (ПКА) – anomalous отхождение устья от тубулярной части аорты (передней полуокружности), окклюзия в проксимальном сегменте (рис. 2).

Через ранее установленный интродьюсер в правой лучевой артерии катетеризирован восходящий отдел аорты. Гайд-катетер JR 4.0 установлен в устье ПКА. Выполнена механическая проводниковая реканализация места окклюзии. Коронарный проводник 0,014” проведен в дистальный сегмент ПКА. Получен антеградный кровоток по артерии TIMI II. В просвете визуализируются небольшие дефекты контрастирования в обла-

сти пораженного сегмента. Выполнена баллонная ангиопластика баллоном 2,0×20 (6 атм.). Получен антеградный кровоток TIMI III. В проксимальном и среднем сегментах ПКА позиционирован и имплантирован стент Resolute Integrity 3,0×30 мм давлением 14 атм.

На контрольных ангиограммах стент проходим, артерия без признаков диссекции и экстравазации (рис. 3). Антеградный кровоток TIMI III. Интродьюсер в лучевой артерии в конце вмешательства удален. Наложена давящая асептическая повязка. Пациентка переводится в

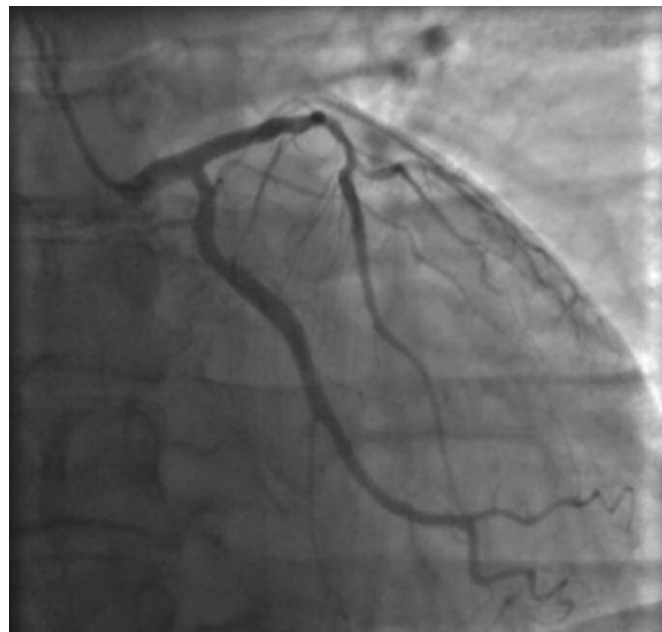


Рис. 1. ЛКА. ПМЖВ: в среднем сегменте протяженный стеноз 60%, неровности контуров.  
Fig. 1. Left coronary artery. Anterior interventricular branch: extended 60% stenosis of the middle segment, uneven contours.

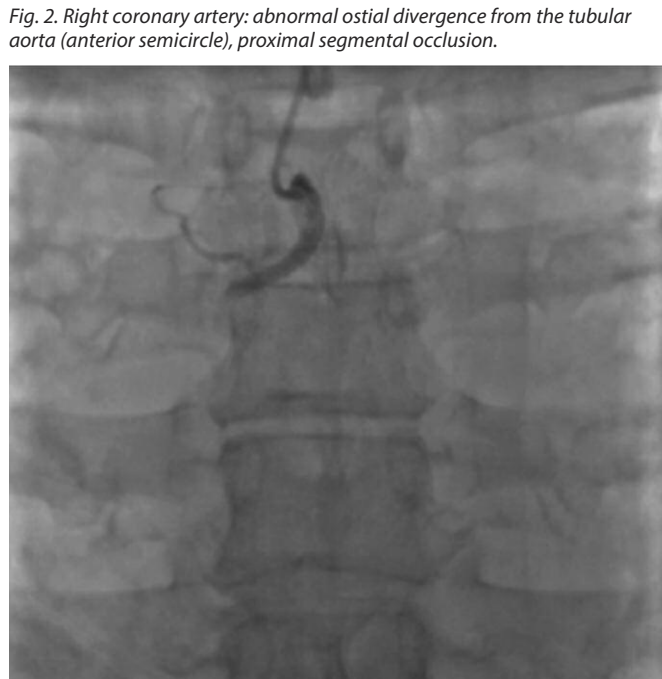


Рис. 2. ПКА: anomalous отхождение устья от тубулярной части аорты (передней полуокружности), окклюзия в проксимальном сегменте.  
Fig. 2. Right coronary artery: abnormal ostial divergence from the tubular aorta (anterior semicircle), proximal segmental occlusion.

сти пораженного сегмента. Выполнена баллонная ангиопластика баллоном 2,0×20 (6 атм.). Получен антеградный кровоток TIMI III. В проксимальном и среднем сегментах ПКА позиционирован и имплантирован стент Resolute Integrity 3,0×30 мм давлением 14 атм.

На контрольных ангиограммах стент проходим, артерия без признаков диссекции и экстравазации (рис. 3). Антеградный кровоток TIMI III. Интродьюсер в лучевой артерии в конце вмешательства удален. Наложена давящая асептическая повязка. Пациентка переводится в

Рис. 3. ПКА после стентирования.  
Fig. 3. Right coronary artery after stenting.



палату интенсивной терапии под наблюдение дежурного врача.

• *Мультиспиральная компьютерная томография* органов грудной клетки: правосторонний сегментарный (S2) воспалительный процесс в легких. Состояние после стентирования ПКА. Заключение: госпитальная сегментарная правосторонняя пневмония S2.

**Клинический диагноз.** Основное заболевание – ишемическая болезнь сердца: Q-образующий ИМ нижней стенки ЛЖ, острая стадия. Атеросклероз КА – ПМЖВ: на границе п/3 и с/3 протяженный бифуркационный стеноз Medina 1–1–0 50–55% ПКА: отходит не от коронарного синуса. Проксимальная окклюзия. Догоспитальный тромбозис фортелизином 15 мг 27.11.2023. Чрескожное коронарное вмешательство. Коронарография. Стентирование ПКА стентом Firehawk 3,5-33 до 8 атм. дистально, до 14 проксимально. Аномальное отхождение ПКА.

**Фоновое заболевание:** артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Ожирение 3-й степени. Хроническая болезнь почек 3Б (скорость клубочковой фильтрации 30,11 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

**Осложнения заболевания:** НК 2А, функциональный класс III. Кардиогенный шок (купирован). Полная АВ-блокада, АВ-блокада 1-й степени. Эпизоды АВ-блокады 2-й степени с периодикой Самойлова–Венкебаха. Умеренная 1–2-й степени трикуспидальная недостаточность. Умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 31 мм рт. ст.). Короткие предсердные пароксизмы предсердной тахикардии. Одиночная желудочковая экстрасистолия с частыми эпизодами бигеминии.

**Сопутствующие заболевания:** атеросклероз аорты. Госпитальная сегментарная правосторонняя пневмония S2, разрешение. Хронический бронхит, обострение.

**Лечение.** Режим палатный, стол №10; Брилинта 90 мг в 8:00, 20:00; ацетилсалициловая кислота (АСК) 125 мг в 20:00; Аторис 40 мг в 20:00; Омес 20 мг в 7:00, 17:00;

лизиноприл 10 мг в 08:00, 20:00; фуросемид 40 мг утром; цефоперазон/сульбактам 1/1 два раза в день внутривенно; амброксол 30 мг в 08:00, 20:00; верошпирон 25 мг в 14:00. β-Адреноблокаторы отменены из-за АВ-блокады. Пациентка выписана с улучшением в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить лечение и наблюдение у кардиолога по месту жительства.

## Клинический случай 2

Пациент Л. 42 лет поступил в ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» с жалобами на давящие боли в области сердца.

**Из анамнеза:** заболел остро 6 ч назад, когда внезапно после волнений появились интенсивные боли в области сердца, бросило в пот. Раньше никогда боли в сердце не беспокоили, повышения АД не отмечал. Пациент вызвал бригаду скорой помощи. На ЭКГ зарегистрирована ишемия в области передней стенки. На догоспитальном этапе оказана помощь: морфин, нитраты, клопидогрел, АСК, гепарин. Пациент доставлен в отделение для лечения больных с острым ИМ и острым коронарным синдромом.

**Анамнез жизни:** курит 20 лет до 20 сигарет в сутки. Злоупотребление алкоголем отрицает. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

**Объективно:** рост 175 см, масса тела 75 кг, индекс массы тела 24,5 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние средней тяжести. Периферических отеков нет. Дыхание везикулярное, 16 в минуту, хрипы не выслушиваются. Сатурация O<sub>2</sub> 96% на воздухе. Границы сердца перкуторно не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, АД 110/80 мм рт. ст. Пульс 65 в минуту. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

## Обследование

- *Общий анализ крови* (табл. 5).
- *Биохимический анализ крови* (табл. 6). Повышение креатинкиназы, тропонина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), лейкоцитоз и повышение СОЭ подтверждают наличие ИМ у пациента.
- *Микрореакция на сифилис* – отрицательная.
- *Антитела к ВИЧ* не обнаружены, HbSAg отрицательный, anti-HCV IgG+M – отрицательный.
- *Липидограмма* (табл. 7). У пациента повышен общий ХС.
- *Коагулограмма:* протромбиновый индекс 100%, протромбиновое время 14,2 с, международное нормализо-

Таблица 5. Общий анализ крови  
Table 5. Complete blood count

Показатель	01.05.2024	06.05.2024
Лейкоциты	12,98×10 <sup>9</sup> /л	10,7×10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	5,03×10 <sup>12</sup> /л	6,11×10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин, г/л	140	164
Гематокрит, %	42,7	56
Тромбоциты	217,0×10 <sup>9</sup> /л	238×10 <sup>9</sup> /л
СОЭ, мм/ч	18	28

Таблица 6. Биохимический анализ крови Table 6. Blood biochemistry test		
Показатель	02.05.2024	06.05.2024
Общий белок, г/л	71	77,8
Билирубин общий, мкмоль/л	21,0	16,0
Глюкоза, ммоль/л	6,09	5,54
Мочевина, ммоль/л	6,3	4,7
Креатинин, мкмоль/л	91,1	123,0
ХС, ммоль/л	6,17	5,76
АЛТ, ЕД/л	85	70,5
АСТ, ЕД/л	340	45
ГГТ, ЕД/л	83	207
ЛДГ, ЕД/л	1663	924
Креатинкиназа, ЕД/л	2204	192
Тропонин I, нг/мл	34 867,00	
Клиренс креатинина, мл/мин	78,10	57,8

Таблица 7. Липидограмма Table 7. Lipid profile	
Показатель	02.05.2024
ХС, ммоль/л	6,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,63
Триглицериды, ммоль/л	1,07
Коэффициент атерогенности	4,9

ванное отношение 1,00. Активированное частичное тромбопластиновое время 52,0, фибриноген 2,0 г/л, фибрин 8,0 г/л.

- ЭКГ: политопный предсердный ритм 62 в минуту. ЭОС отклонена вправо, частичная блокада правой ножки пучка Гиса. Повреждение миокарда в передне-перегородочно-верхушечной области ЛЖ. В динамике: ритм синусовый 88 в минуту, прерывается узловым ритмом, ЭОС отклонена вправо, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, картина переднего распространенного ИМ.

- ЭхоКГ-заключение: сократимость миокарда снижена (фракция выброса 52%) за счет нарушения локальной сократимости, акинез передне-перегородочной и боковой стенки ЛЖ. Увеличение левого предсердия, уплотнение стенок аорты и аортального клапана. Небольшая трикуспидальная, митральная и легочная регургитация. Признаков легочной гипертензии не выявлено (СДЛА 27 мм рт. ст.).

- Коронароангиография: тип кровоснабжения миокарда – правый. Ствол ЛКА проходим, без значимых стенозов. Бифуркация. Отдает патологический сосуд – коронаро-легочную фистулу (КЛФ). ПМЖВ: в среднем сегменте протяженный стеноз до 85%, в месте отхождения ДВ 2 пристеночный тромб, кровоток замедлен (рис. 4). ДВ 1: 1 мм в диаметре, неровности контуров. ДВ 2 отходит от пораженного сегмента, стеноз в устье 85%, кровоток замедлен. ОВ проходима, в среднем сегменте стеноз до 75%, далее – неровности контуров. ЗБВ – неровности контуров. ПКА: в начальном сегменте неровности контуров, отдает патологический сосуд – КЛФ, в сред-

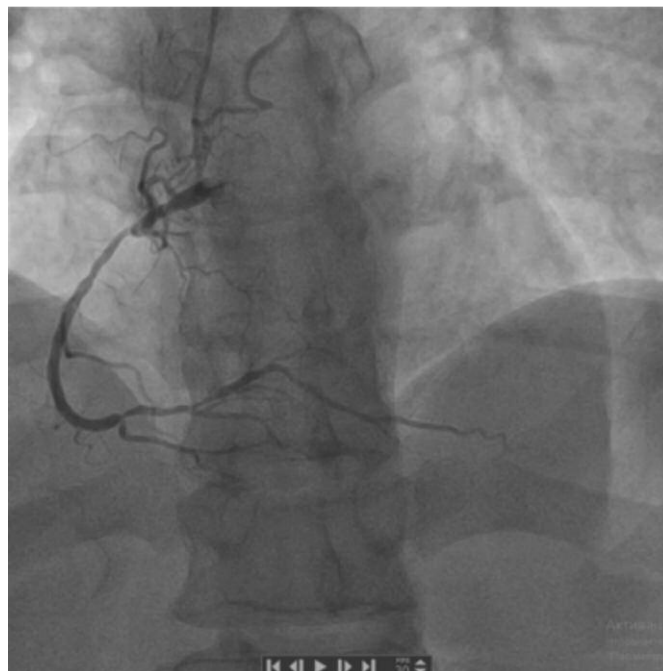
Рис. 4. Ствол ЛКА проходим, рядом с бифуркацией отдает патологический сосуд – КЛФ. ПМЖВ: в среднем сегменте протяженный стеноз до 85%, в месте отхождения ДВ – пристеночный тромб, кровоток замедлен.

Fig. 4. The left coronary artery trunk is patent; an abnormal blood vessel, the coronary-pulmonary fistula, arises near the artery bifurcation. Anterior interventricular branch: extended stenosis (up to 85%) of the middle segment; mural thrombus, slowed blood flow at the diagonal branch origin.



Рис. 5. ПКА: в начальном сегменте неровности контуров, отдает патологический сосуд – КЛФ, в среднем сегменте протяженный стеноз 75%.

Fig. 5. Right coronary artery: uneven contours of the initial segment; an abnormal blood vessel, the coronary-pulmonary fistula, arises; extended 75% stenosis of the middle segment.



нем сегменте протяженный стеноз 75% (рис. 5). Задняя межжелудочковая ветвь ПКА – проходима, неровности контуров. ЗПАВВ: в устье стеноз до 90%, далее после отхождения ЗБВ ПКА 1, 2 – стеноз 70%. ЗБВ ПКА 1, 2 – неровности контуров. Проведены стентирование ПМЖВ, ангиопластика устья ДВ 2.



- *Дуплексное сканирование* брахиоцефальных артерий: ход сосудов прямолинейный. Сосудистая стенка уплотнена, утолщена, дифференцировка на слои нарушена. Слева комплекс интима–медиа 0,9 мм. В бифуркации общей сонной артерии локальная атеросклеротическая бляшка гетерогенной структуры стенозирует просвет на 15%. Справа комплекс интима–медиа 0,9 мм. В бифуркации общей сонной артерии локальная атеросклеротическая бляшка гетерогенной структуры стенозирует просвет на 25%. Признаки стенозирующего гемодинамически незначимого атеросклероза брахиоцефальных артерий.

- *Рентген* органов грудной клетки: видимой инфильтрации нет. Легочный рисунок усилен, корни легких не расширены, малоструктурные, тень сердца расширена влево.

**Клинический диагноз.** Основной: ишемическая болезнь сердца (переднебоковой ИМ, атеросклеротический кардиосклероз). Стенозирующий атеросклероз КА. Стентирование ПМЖВ, устья ДВ 2.

*Фоновое заболевание:* гиперхолестеринемия, атеросклероз аорты.

*Осложнения:* хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс.

*Сопутствующие заболевания:* КЛФ, хроническая болезнь почек стадии 2, атеросклероз брахиоцефальных артерий.

**Лечение.** Бисопролол 2,5 мг утром, аторвастатин 20 мг вечером, верошпирон 25 мг в обед, лизиноприл 10 мг 1 раз в сутки, АСК ретард 75 мг вечером, гепарин 5000 Ед подкожно 3 раза в день. Пациент выписан с рекомендациями продолжить лечение у кардиолога по месту жительства.

## Обсуждение

Аномалии КА могут быть случайной находкой во время обследования пациента. Вариантов аномалий развития КА очень много. Предлагаемые на сегодняшний день классификации не отражают всего многообразия данной патологии, анатомические классификации порой не согласуются с клиническими проявлениями. С практической точки зрения, на наш взгляд, для прогноза течения заболевания имеет значение гемодинамически значимая аномалия КА (коронарные фистулы, отхождение КА от легочной артерии, отхождение ЛКА от правого синуса Вальсальвы) или гемодинамически незначимая (единая КА от аорты, аномалии устьев КА, добавочные КА) [4].

У представленной пациентки имеется аномальное отхождение устья ПКА от тубулярной части аорты (передней полуокружности), но это существенно не повлияло на коронарную гемодинамику. В большей степени причиной развития ИМ стали тромботическая окклюзия ПКА в проксимальном сегменте, а также протяженный стеноз 60% в среднем сегменте ПМЖВ ЛКА. У пациентки имеются такие факторы риска развития атеросклероза, как ожирение (индекс массы тела 44,82 кг/м<sup>2</sup>), артериальная гипертензия до 180/100 мм рт. ст., гиперлипиде-

мия. Интенсивная физическая нагрузка способствовала развитию острого тромбоза, ишемии и некрозу нижней стенки ЛЖ. Было выполнено чрескожное коронарное вмешательство: механическая проводниковая реканализация места окклюзии.

У второго пациента во время проведения коронароангиографии выявлены две КЛФ. Это редкая врожденная или приобретенная аномалия КА, она может исходить от любой КА и дренироваться в любую камеру сердца или крупные сосуды. Распространенность коронарных фистул составляет около 0,002% от общей численности населения и 0,13% от всех врожденных патологий сердечно-сосудистой системы [5]. Основная причина коронарных фистул – мальформация ствола легочной артерии. При этом кровь шунтируется из ЛКА или ПКА в общий ствол легочной артерии. Данных о распространенности коронарных фистул в России нет. Фистулы, в состав которых входит ПКА, встречаются приблизительно у 50% пациентов, ЛКА – у 42%, вовлечение обеих артерий описано не более чем у 5% пациентов [6]. У нашего пациента имеются коронарные фистулы, отходящие от ПКА и ЛКА. Развитие ишемии миокарда, по литературным данным, связано с синдромом «коронарного обкрадывания» из-за сброса крови в легочную артерию и уменьшения кровотока по КА, а также зависит от объема и степени атеросклероза или тромбоза КА. Предположить коронарную фистулу можно на ЭхоКГ, если имеется высокое давление в легочной артерии и для этого нет явных внутрисердечных причин [7]. У описываемого нами пациента косвенным признаком увеличения давления в легочной артерии может быть отклонение ЭОС вправо (ЭКГ), но на ЭхоКГ признаков легочной гипертензии не выявлено (СДЛА 27 мм рт. ст.). У больного имеются факторы риска развития атеросклероза, такие как курение, выраженная дислипидемия. В итоге на коронароангиографии в среднем сегменте ПМЖВ ЛКА протяженный стеноз до 85%, в месте отхождения ДВ 2 пристеночный тромб, кровоток замедлен. В среднем сегменте ПКА протяженный стеноз 75%. Таким образом, у пациента 42 лет на фоне врожденной аномалии КА (КЛФ) присоединился распространенный стенозирующий атеросклероз КА в сочетании с тромбозом. Это привело к развитию переднебокового ИМ. Коронарные фистулы явились находкой, однако они могли усугубить ишемию за счет синдрома «коронарного обкрадывания». Пациенту были выполнены стентирование ПМЖВ, ангиопластика устья ДВ 2.

У обоих пациентов ИМ развился без многолетней предшествующей клиники, в молодом возрасте, в качестве осложнений выявлялись различные нарушения сердечного ритма, на коронарографии – выраженный атеросклеротический стеноз КА и атеротромбоз. Несмотря на то, что у первой пациентки была выявлена гемодинамически незначимая аномалия КА, а у второго пациента – гемодинамически значимая (по данным литературы) редкая аномалия – КЛФ – вероятно, на развитие ИМ в большей степени повлияли ранний стенозирующий атеросклероз и атеротромбоз. КЛФ, приводящие к синдрому

«коронарного обкрадывания», могут усугублять ишемию и являться фоном для развития ИМ.

## Выводы

Врожденные аномалии КА встречаются очень редко и являются анатомической находкой при проведении коронароангиографии. У обследованных пациентов с данной аномалией ИМ развился в молодом возрасте. Основная роль принадлежала факторам риска, ведущим к стенозирующему атеросклерозу КА более 50% и атерот-

ромбозу. Врожденные аномалии КА у представленных пациентов, особенно КЛФ, могут дополнительно ухудшать кровоснабжение миокарда и создавать предпосылки для раннего повреждения и некроза. Роль врожденных аномалий КА в развитии ИМ зависит от выраженности порока и его влияния на коронарную гемодинамику, что требует дальнейшего изучения.

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

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

## Литература / References

1. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Аномалии развития коронарных артерий в клинической практике. *Врач.* 2019;30(4):10-5. DOI: 10.29296/25877305-2019-04-02  
Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Anomalies in the development of coronary arteries in clinical practice. *Doctor.* 2019;30(4):10-5. DOI: 10.29296/25877305-2019-04-02 (in Russian).
2. Аббасов Э.Ф., Манафов С.С., Абдуллаев Ф.З. и др. Эпидемиология коронарных аномалий отхождения и разветвления и их клиническая значимость. *Медицинская визуализация.* 2018;22(6):40-50. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-40-50  
Abbasov E.F., Manafov S.S., Abdullaev F.Z., et al. Epidemiology of coronary origin and branching anomalies and their clinical significance. *Medical Visualization.* 2018;22(6):40-50. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-40-50 (in Russian).
3. Кэмм Дж., Люшер Т., Серруис П., Шлякто Е.В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 2042-50.  
Camm J., Luscher T., Serruis P., Shlyakhto E.V. Diseases of the heart and blood vessels. Guidelines of the European Society of Cardiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; p. 2042-50 (in Russian).
4. Angelin P, Velasco A, Flamin S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002;(105):2449-54. DOI: 10.1161/01.cir.0000016175.49835.57
5. Vavuranakis M, Bush C, Boudoulas H. Coronary artery fistulas in adults: incidence, angiographic characteristics, natural history. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35(2):116-120. DOI: 10.1002/ccd.1810350207
6. Nakamura M, Matsuoka H, Kawakami H et al. Giant congenital coronary artery fistula to left brachial vein clearly detected by multi-detector computed tomography. *Circulat J* 2006;70(6):796-9. DOI: 10.1253/circj.70.796
7. Терехин С.А., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Ширшина И.А. Коронаролегочная фистула: «случайная находка» с неслучайными клиническими проявлениями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013;6(1):92-6.  
Terekhin S.A., Kalashnikov V.Yu., Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. Coronary-pulmonary fistula: an "accidental finding" with non-accidental clinical manifestations. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2013;6(1):92-6 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Базина Ирина Борисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: billy\_boss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3886-8943

**Козырев Олег Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: oak02@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9715-5532

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

**Горбачева Екатерина Михайловна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: go.ek.mikh@gmail.com; ORCID: 0009-0008-2280-6191

**Слончакова Дарья Максимовна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: darya.slonchakova@mail.ru; ORCID: 0009-0006-9712-4852

**Ильющина Ирина Владимировна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: irina89208685585@gmail.com; ORCID: 0009-0003-1489-0542

**Рожков Дмитрий Сергеевич** – зав. отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения, хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ОГБУЗ КБСМП

**Зубков Сергей Константинович** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ».  
E-mail: zub2104@gmail.com

Поступила в редакцию: 23.10.2024

Поступила после рецензирования: 01.11.2024

Принята к публикации: 07.11.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Irina B. Bazina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Smolensk State Medical University. E-mail: billy\_boss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3886-8943

**Oleg A. Kozyrev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Smolensk State Medical University. E-mail: oak02@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9715-5532

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

**Ekaterina M. Gorbacheva** – student, Smolensk State Medical University. E-mail: go.ek.mikh@gmail.com; ORCID: 0009-0008-2280-6191

**Darya M. Slonchakova** – student, Smolensk State Medical University. E-mail: darya.slonchakova@mail.ru; ORCID: 0009-0006-9712-4852

**Irina V. Ilyushina** – student, Smolensk State Medical University. E-mail: irina89208685585@gmail.com; ORCID: 0009-0003-1489-0542

**Dmitriy S. Rozhkov** – Head of the Department, Clinical Hospital of Emergency Medical Care. E-mail: docrd@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-7737-3407

**Sergey K. Zubkov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Smolensk State Medical University. E-mail: zub2104@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3372-4542

Received: 23.10.2024

Revised: 01.11.2024

Accepted: 07.11.2024



# Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии на фоне активации свертывающей системы крови

О.В. Замахина✉, Ю.О. Слепцова, Е.В. Усачева, Э.Г. Султан-Муратова

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

## Аннотация

Представлен клинический случай пациентки с нетипичной комбинированной причиной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ставшей следствием активации свертывающей системы крови на фоне наследственного генетического полиморфизма, приема гормональных контрацептивов и COVID-19, при отсутствии тромбоза глубоких вен, который считается основной причиной развития ТЭЛА.

**Материалы и методы.** Физикальные методы исследования, шкала вероятности ТЭЛА – Wells, общеклинические лабораторные показатели, уровень D-димера и гомоцистеина в плазме крови, коагулограмма, ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, электрокардиография, эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением легочной артерии. Проанализированы генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском гиперкоагуляции. На примере данного клинического случая показано комбинированное воздействие факторов тромбоза как причины ТЭЛА (наследственная предрасположенность, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, прием комбинированных оральных контрацептивов, носительство полиморфизмов генов фолатного цикла, повышение VIII фактора свертывания крови, уровня фибриногена, гипергомоцистеинемия). Данные изменения необходимо учитывать, назначая лечение острой ТЭЛА и вторичную профилактику венозных тромбоэмболических осложнений. Выявленные факторы риска нуждаются в коррекции и должны учитываться при выборе метода контрацепции. Повышенный риск тромбоза в условиях COVID-19 определяет необходимость расширения показаний для поиска ТЭЛА всеми возможными методами.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, гиперкоагуляция, комбинированные оральные контрацептивы, генетический полиморфизм, гипергомоцистеинемия, COVID-19.

**Для цитирования:** Замахина О.В., Слепцова Ю.О., Усачева Е.В., Султан-Муратова Э.Г. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии на фоне активации свертывающей системы крови. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 19–24. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00512

## Clinical case of pulmonary embolism secondary to coagulation

Olga V. Zamahina✉, Julia O. Slepцова, Elena V. Usacheva, Elvira G. Sultan-Muratova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉ozamakhina@yandex.ru

## Annotation

The article presents a clinical case of a patient with an atypical combined cause of pulmonary embolism (PE), which resulted from activation of the blood coagulation system against the background of hereditary genetic polymorphism, hormonal contraceptives and COVID-19; in the absence of deep vein thrombosis, which is considered the main cause of the development of PE.

**Materials and methods:** physical research methods, the PE – Wells probability scale, general clinical laboratory parameters, D-dimer and homocysteine levels in blood plasma, coagulogram, PCR test for SARS-CoV-2 in a nasopharyngeal smear, electrocardiography, echocardiography, MSCT of the chest organs with intravenous contrast enhancement of the pulmonary artery. The genetic polymorphisms associated with the risk of hypercoagulation are analyzed. The example of this clinical case shows the combined effects of thrombosis factors as causes of PE (hereditary predisposition, overweight, hypertension, taking combined oral contraceptives, carrying polymorphisms of folate cycle genes, increased blood coagulation factor VIII, fibrinogen levels, hyperhomocysteinemia). These changes should be taken into account when prescribing treatment of acute PE and secondary prevention of venous thromboembolic complications. The identified risk factors need to be corrected and should be taken into account when choosing a method of contraception. The increased risk of thrombosis in COVID-19 conditions determines the need to expand the indications for the search for PE by all possible methods.

**Keywords:** pulmonary embolism, hypercoagulation, combined oral contraceptives, genetic polymorphism, hyperhomocysteinemia, COVID-19.

**For citation:** Zamahina O.V., Slepцова J.O., Usacheva E.V., Sultan-Muratova E.G. A clinical case of pulmonary embolism against the background of activation of the blood coagulation system. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 19–24 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00512

## Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место по частоте среди неотложных сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Она выявляется у 35–40 человек на 100 тыс. населения, а тридцатидневная летальность от ТЭЛА у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) достигает

6%. 10–15% пациентов с массивной ТЭЛА умирают в течение 5 лет вследствие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В одной трети случаев ТЭЛА имеет место внезапная смерть, лечебные мероприятия безуспешны. В случаях ранней летальности диагноз ТЭЛА ставят посмертно более чем в половине эпизодов и лишь в 7% случаев – при жизни пациента [1].

ТЭЛА – самая частая нераспознаваемая причина смерти госпитализированных больных. Смертность от нее, по разным данным, составляет до 30%. При этом точной статистики ТЭЛА в России нет. Установить количество бессимптомных нефатальных ТЭЛА не представляется возможным. По результатам российской части реестра ENDORSE факторы риска тромбозов и ТЭЛА выявлены у 52% хирургических и 40% терапевтических больных. При аутопсии частота верифицированной ТЭЛА составила более 14%, преимущественно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При жизни она не была распознана у каждого 10-го пациента. Это может быть связано как с быстрым ухудшением состояния больного, так и с длительным ожиданием результатов дополнительных методов исследования. Основной причиной развития ТЭЛА считается наличие ТГВ нижних конечностей [2]. Около трети больных с клиникой ТЭЛА не имеют признаков ТГВ [3, 4]. Массивные ТЭЛА, вероятно, в большинстве случаев определяются наличием ТГВ, тогда как малосимптомные или субклинические случаи могут иметь и другую этиологию. Такая разновидность подтверждается и тем, что данные по летальности и частоте рецидивов при ТЭЛА и ТГВ различны. При ТЭЛА выше как летальность, так и частота рецидивов. Иначе говоря, ТГВ может быть единичным эпизодом, поддающимся лечению и не имеющим дальнейших последствий. Напротив, более высокая распространенность рецидивов ТЭЛА указывает на то, что успешное лечение одного эпизода легочной тромбоэмболии не всегда устраняет причину ее возникновения, которая часто проявляет себя в дальнейшем в виде повторных эпизодов ТЭЛА. Если в случаях сочетания ТЭЛА с ТГВ риск рецидива ТЭЛА может быть устранен инвазивными методами, то

в случаях ТЭЛА без ТГВ (а это каждый третий пациент) этиологический фактор остается неизвестен и целенаправленно воздействовать на него невозможно [5].

**Цель исследования** – представить клинический случай пациентки с нетипичной комбинированной причиной ТЭЛА, ставшей следствием активации свертывающей системы крови на фоне наследственного генетического полиморфизма, приема контрацептивов и COVID-19, а также продемонстрировать значимость гиперкоагуляционных факторов риска развития ТЭЛА.

## Материалы и методы

Методы исследования включали анализ медицинской документации, физикальные методы исследования, шкалу вероятности ТЭЛА – Wells, общеклинические лабораторные показатели, уровень D-димера и гомоцистеина в плазме крови, коагулограмму и агрегограмму, ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки на 64-срезовом компьютерном томографе Philips Ingenuity с внутривенном контрастным усилением легочной артерии (ЛА) Омнипак-350 60 мл. Исследованы генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском гиперкоагуляции и венозных тромбоэмболических осложнений.

## Результаты

Пациентка И., 46 лет, которая длительно принимала комбинированные оральные контрацептивы, в марте 2022 г. перенесла острое респираторное заболевание, во время которого появилась инспираторная одышка при умеренных физических нагрузках, снизилась толерантность к нагрузке, исследование на SARS-CoV-2 не

Рис. 1. Комплекс QS в отведениях III и aVF, отрицательный зубец Т в III отведении на электрокардиограмме.  
Fig. 1. QS pattern in leads III and aVF, negative T wave in lead III on ECG.

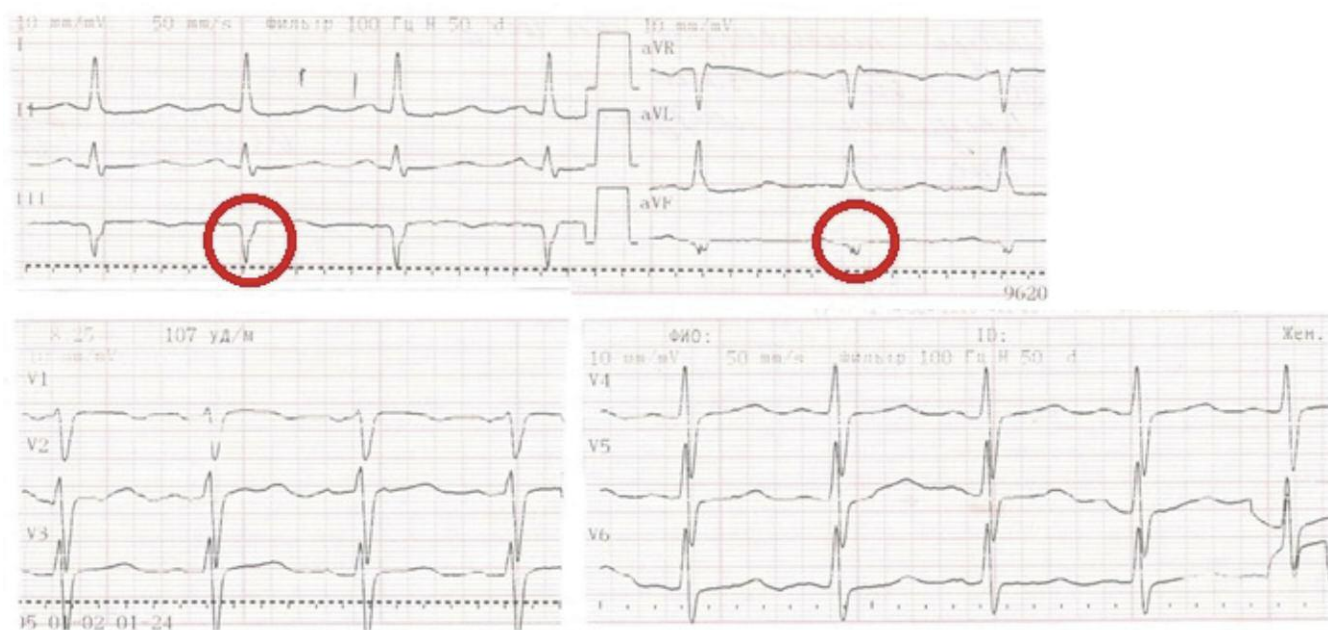
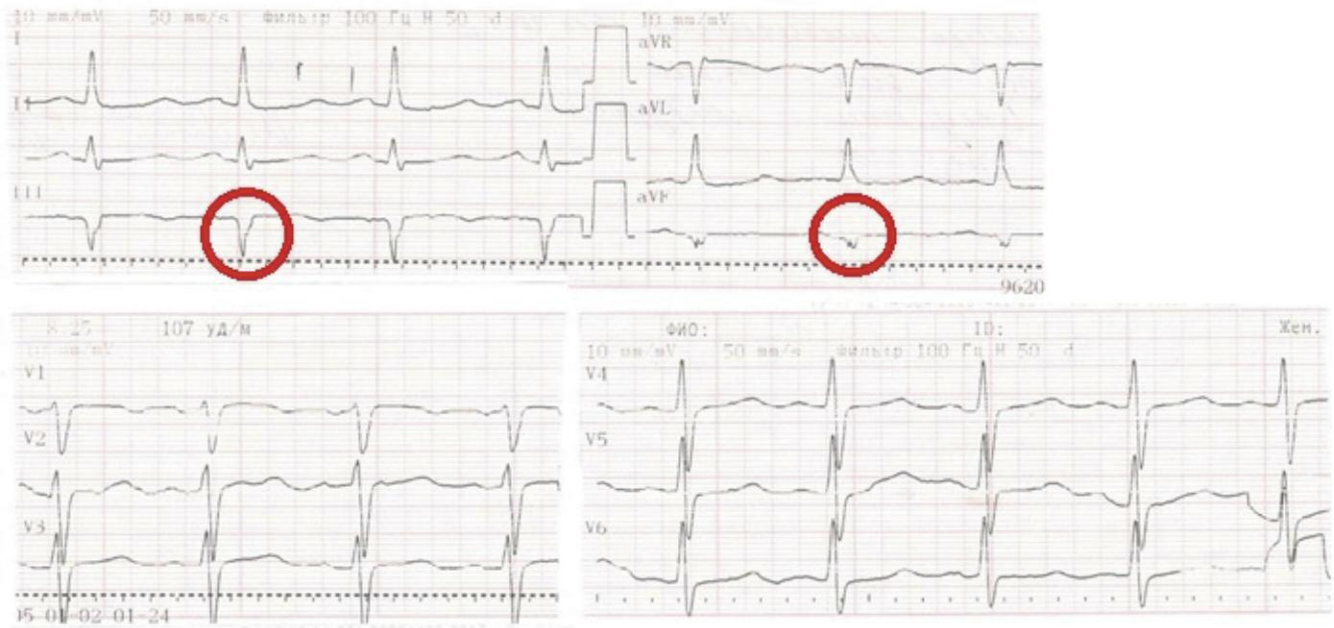


Рис. 2. Дефекты контрастирования (указаны желтыми стрелками) в просвете ЛА нижних долей левого и правого легких.  
 Fig. 2. Contrast defects (marked with yellow arrows) of pulmonary artery lumen in the inferior lobes of the left and right lungs.



проводилось. 25 апреля этого же года внезапно кратковременно потеряла сознание, была госпитализирована в БСМП №1 с подозрением на инфаркт миокарда. Из объективных данных: сознание ясное, бледность кожных покровов, избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки, индекс массы тела – 34,6 кг/м<sup>2</sup>, тахипноэ – частота дыхательных движений 22 в минуту, сатурация кислорода 94%, температура тела – 36,4 °С, периферические лимфатические узлы не пальпируются, частота сердечных сокращений – 102 уд/мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст., отеков нет. Дыхание жесткое, без побочных дыхательных шумов. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. На электрокардиограмме патологический зубец Q в III и AVF, там же отрицательный T (рис. 1). Вероятность ТЭЛА по шкале Wells умеренная (4,5 балла). Проведен комплекс исследований для исключения острого коронарного синдрома (тропонин T 0,46 нг/мл, МВ-фракция креатинфосфокиназы 23 нг/мл), в том числе коронароангиография. Острый коронарный синдром исключен. Показатели общего анализа крови: гемоглобин 123 г/л, эритроциты  $4,32 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $246 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $6,46 \times 10^9$ /л, СОЭ 17 ммоль/л. Коагулограмма: VIII факторы свертывания крови 172%, активированное частичное тромбопластиновое время 35,7 с, фибриноген 4,58 г/л, тромбопластиновое время 18 с, D-димер 1854 нг/мл. Уровень ферритина 33,17 мкг/л. В липидном спектре крови – гиперхолестеринемия общего холестерина 5,47 ммоль/л, ЛПНП 3,52 ммоль/л. На ЭхоКГ среднее давление в ЛА (СДЛА) – 40 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация 1-й степени, полости сердца не расширены, фракция выброса 58% по Симпсону, зон гипокинеза не выявлено. На МСКТ органов грудной клетки с контрастированием ЛА обнаружены

признаки субмассивной ТЭЛА: в просвете ЛА нижней доли правого легкого определяется тромб, сужающий просвет артерии на 100%, распространяющийся в сегментарные и субсегментарные ветви S7-8-9; в просвете ЛА верхней доли правого легкого – тромб, суживающий просвет артерии на 50% и распространенный на передний сегмент; в просвете ЛА нижней доли легкого – тромб, суживающий просвет сосудов до 50%, с распространением на язычковые и передне-базальные сегменты (рис. 2).

При этом архитектура ЛА не нарушена. На МСКТ также были обнаружены признаки образования верхней доли правого легкого, внутригрудной лимфаденопатии; правостороннего гидроторакса, малого объема. Поставлен диагноз «ТЭЛА субмассивная, острое течение». Так как поступление в стационар пришлось на период пандемии COVID-19, было проведено исследование мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР, и он был положительным. Пациентке проведена системная тромболитическая терапия препаратом Актилизе, назначена антикоагулянтная терапия гепарином с дальнейшим переводом на Эликвис 5 мг – 2 раза в день, также проводилась патогенетическая терапия COVID-19. Таким образом, от появления первых симптомов до проведения системного тромболитизиса прошло 2 нед. Диагностический поиск первопричины ТЭЛА включал: исключение онкопатологии (фиброэзофагогастроскопия, колоноскопия, МСКТ органов брюшной полости, ультразвуковое исследование молочных желез и щитовидной железы), исключение тромбоза глубоких вен нижней конечностей (дуплексное сканирование вен нижней конечностей) [6]. Признаков онкопатологии и периферического венозного тромбоза не было выявлено. При осмотре глазного дна офтальмологом: гипертонический ангиосклероз. Интересен, на наш взгляд, наслед-

ственный анамнез, который не был собран подробно при поступлении пациентки в стационар. Из него стало известно о наследственной предрасположенности: у матери пациентки в таком же возрасте был эпизод ТЭЛА. В связи этим ее направили амбулаторно на консультацию гемостазиолога для исключения тромбофилии. Через 3 мес после выписки динамика положительная, одышка инспираторная при значительной физической нагрузке, снизилось СДЛА до 28 мм рт.ст. по ЭхоКГ; на МСКТ органов грудной клетки с контрастированием ЛА признаков тромбоза не обнаружено. В июле 2022 г. пациентка была проконсультирована гемостазиологом, назначено расширенное коагулологическое исследование, выявлены полиморфизмы генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия (16,23 ммоль/л.), гиперагрегация тромбоцитов, спонтанная и с аденозиндифосфатом. К лечению добавлены Тромбо АСС, Ангиовит. При контроле через 1 мес достигнута фактическая нормокоагуляция с тенденцией к гиперкоагуляции, снизился уровень гомоцистеина до 9,33 мкмоль/л.

**Диагноз.** Активация свертывающей системы крови, обусловленная гиперагрегацией тромбоцитов, повышением VIII фактора свертывания крови, уровня фибриногена, гипергомоцистеинемией. Носительство ДНК-полиморфизмов генов фолатного цикла. Состояние после острой субмассивной ТЭЛА (25.04.2022). Тромбоз Актилизе 25.04.2022. Факторы тромбогенного риска (ожирение, отягощенная наследственность).

**Сопутствующие заболевания.** Гипертоническая болезнь 2-й ст., риск 3. Гиперхолестеринемия. Хроническая железодефицитная анемия на фоне полименореи, компенсация. Остеоартроз коленных и голеностопных суставов. Стеатоз печени. Липоматоз поджелудочной железы. Полип сигмовидной кишки. Хронический эризматозный пангастрит.

## Обсуждение

Типичная клиническая картина, характерные изменения в лабораторных анализах (повышение D-димера), отсутствие зон гипокинеза и повышение СДЛА на ЭхоКГ, а также доступность МСКТ позволили своевременно диагностировать, начать лечение ТЭЛА и получить хороший результат. Современная тромболитическая терапия довольно эффективна у данной категории больных при своевременной диагностике. Но в некоторых случаях, когда ТЭЛА происходит на фоне полного благополучия, появляются сложности в своевременной диагностике. О.В. Фисенко и соавт. показали при анализе факторов риска ТЭЛА у молодых пациентов до 50 лет, что источником ТЭЛА у всех был ТГВ голени; у части из них провели исследование на тромбофилии, и тромбофилические состояния выявлены у 9% (мутация генов протромбина G2010A, гена активатора плазмогена G4/G5 и гипергомоцистеинемия). У 9% пациентов не был найден первичный источник тромбоза при вскрытии. Также учеными было показано, что потеря сознания не частая, но клинически важная манифестация ТЭЛА, так как отражает критическое падение гемодинамики; реже единствен-

ным проявлением может быть появление нарастающей в течение нескольких недель одышки [7]. У нашей пациентки одышка появилась за 2 нед до потери сознания, но так как она расценивалась амбулаторно в рамках проявлений острого респираторного заболевания, вероятно, SARS-CoV-2 этиологии, невозможно однозначно отнести ее к симптому ТЭЛА.

У пациентки не было факторов высокого риска, поэтому диагноз ТЭЛА мог оказаться неочевидным, особенно учитывая изменения на ЭКГ, имитирующие очаговый процесс на нижней стенке левого желудочка. В ходе обследования были выявлены слабые (избыточная масса тела, артериальная гипертензия) и умеренные (прием КОК, отягощенный наследственный анамнез по тромбоэмболизму) факторы риска, сочетание которых оказало потенцирующее действие, что привело к образованию дефекта в системе гемостаза и развитию ТЭЛА. Перенесенная инфекция COVID-19 у нашей пациентки также могла выступать еще одним фактором риска активации свертывающей системы крови. Показано, что за год среди лиц с ТГВ доля пациентов, у которых по МСКТ диагностировали ТЭЛА, выросла с 11,9% в доковидный период до 24% в первый год пандемии COVID-19 [8]. Данные А.А. Плешко свидетельствует о наличии у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и повышенным уровнем D-димера на момент госпитализации COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Патогенетические основы и факторы тромбогенного риска у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего уточнения [9].

Выявлено, что частота регистрации генетических нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у лиц, перенесших ТЭЛА, очень высока и составляет 95,97%, по данным Е.В. Мясенка и соавт., больные ТЭЛА при этом чаще имеют две мутации. Исследователи отметили тенденцию к более частой регистрации у женщин сочетания полиморфизмов в генах *PAI-1*, *MTHFR* и фактора I [10]. По данным Е.А. Филатовой и соавт., ТЭЛА наблюдалась в дебюте 60% пациентов с наследственной гематогенной тромбофилией [11]. У пациентки из представленного клинического случая как раз присутствовал генетический полиморфизм генов фолатного цикла – *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*. Эти гены кодируют ферменты, участвующие на разных этапах реакции восстановления фолатов, к которым относятся, например, витамины B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub>. Главная цель этой реакции – получить от фолатов как можно больше метильных групп и обезвредить гомоцистеин. Это промежуточный продукт обмена фолатов и метионина – исходного материала для реакций метилирования или переноса метильной группы. Метилирование ДНК регулирует работу генов, а фолатный цикл как бы расставляет «выключатели» в нужных местах генома [12]. Однако нет четкого определения, когда именно у пациента начнут проявляться первые симптомы генетического полиморфизма. Гиперкоагуляция является многофакторной и может зависеть как от наследственных, так и от приобретенных факторов. Наследственная тромбофилия

встречается реже и связана с определенными мутациями в белках, связанных с каскадом свертывания крови [13]. Приобретенная гиперкоагуляция встречается гораздо чаще и может быть результатом приема лекарств (например, эстрогенсодержащих контрацептивов, заместительной гормональной терапии, тамоксифена или ралоксифена), злокачественных новообразований, воспалительного состояния, вызванного беременностью, травмой, хирургическим вмешательством, инфекцией и хроническими воспалительными состояниями, такими, например, как патологическое ожирение, аутоиммунные заболевания, тяжелое курение, антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоз [14]. Из причин приобретенной гиперкоагуляции у нашей пациентки присутствовали прием КОК, ожирение и инфекция COVID-19.

Фактор (F) VIII представляет собой прокоагулянтный фактор, который хранится в эндотелиальных клетках и высвобождается во время воспаления. Он играет решающую роль в коагуляции, поскольку является кофактором теназного комплекса, который превращает фактор X в активированный фактор X. Белок С представляет собой эндогенный белок-антикоагулянт, который при активации расщепляет FVIII в его неактивную форму. Когда FVIII подавляется активированной протеином С, может произойти длительное образование тромбина, приводящее к гиперкоагуляции. Дисбаланс в системе FVIII – белок С также способствует гиперкоагуляции. Этот механизм дисбаланса концентраций прокоагулянтов и антикоагулянтов может способствовать гиперкоагуляции и у пациентов с COVID-19 [15]. У нашей пациентки также наблюдалось повышение FVIII на фоне COVID-19. Инфекция COVID-19 связана с глубокой воспалительной реакцией у многих пациентов, которая характеризуется высокими концентрациями интерлейкина-6, фибриногена и ферритина. Также COVID-19 связан с высоким уровнем D-димера, что указывает на обширное образование тромбина и фибринолиз. Эта картина может отражать гиперкоагуляцию, связанную с тяжелым воспалением [16].

Известно, что существуют 3 фактора, предрасполагающих к тромбозу, – триада Вирхова: повреждение эндотелия сосудов, застой крови и гиперкоагуляция [17]. К замедлению кровотока у нашей пациентки привели

гиподинамия, ожирение, наследственные нарушения свертывания крови. COVID-19 мог привести как к гиперкоагуляции, так и к повреждению эндотелия сосудов. Гиперкоагуляция была обусловлена также гипергомоцистеинемией, гиперфибриногенемией, гиперпротромбинемией, приемом гормональных контрацептивов. У пациентки диагностирована комбинированная форма наследственной гематогенной гиперкоагуляции. Кроме значимых мутаций генов фолатного цикла отмечался приобретенный фактор – гипергомоцистеинемия, что в совокупности привело к развитию ТЭЛА.

## Выводы

1. На примере данного клинического случая показано комбинированное воздействие факторов тромбоза как причина ТЭЛА без ТГВ (наследственная предрасположенность, избыточная масса, артериальная гипертензия, прием КОК, носительство полиморфизмов генов фолатного цикла, повышение VIII фактора свертывания крови, уровня фибриногена, гипергомоцистеинемия), что затрудняло постановку окончательного диагноза. Данные изменения необходимо учитывать, назначая лечение острой ТЭЛА и вторичную профилактику венозных тромбоэмболических осложнений. Терапия должна быть длительной и включать препараты, воздействующие на различные звенья свертывающей системы исходя не только из данных лабораторных показателей нарушения гомеостаза, но и из данных молекулярно-генетических исследований.

2. При назначении КОК важен индивидуальный подход. Выявленные факторы риска нуждаются в коррекции и могут рассматриваться как противопоказание к данному методу контрацепции. При подозрении на тромбофилию или наследственную гиперкоагуляцию необходимо исследовать систему гемостаза.

3. Повышенный риск тромбоза в условиях COVID-19 определяет необходимость расширения показаний для поиска ТЭЛА всеми возможными инструментальными методами, среди которых наиболее информативным являются МСКТ органов грудной клетки с контрастированием ЛА.

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

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

## Литература / References

- Cohen A, Agnelli G, Anderson F et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-64. DOI: 10.1160/TH07-03-0212. PMID: 17938798.
- Верткин А.Л., Грищанчук А.М. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;1(15):33-9. Vertkin A.L., Gricanchuk A.M. Pulmonary embolism: an epidemic that everyone is silent about. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;1(15):33-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39 (in Russian).
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;23(107):122-30. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
- Moser K, Fedullo P, Litte JJ, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271(3):223-5. PMID: 8277550.
- Цибулькин Н.А., Фролова Э.Б., Абдрахманова А.И., Тухватуллина Г.В. Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии. *Практическая медицина*. 2020;1(18):8-12. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-8-12. Tsibulkin N.A., Frolova E.B., Abdrakhmanova A.I., Tuhvatullina G.V. Current issues of pathogenesis and diagnostics of pulmonary embolism. *Practical medicine*. 2020;1(18):8-12. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-8-12 (in Russian).
- Konstantinides SV. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Ев-

- ропейским респираторным обществом (ERS), 2019. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(8):3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-38487
- Konstantinides SV. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-38487 (in Russian).
7. Фесенко О.В., Синопальников А.И., Глечиков А.В. Анализ летальных исходов при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста. *Терапевтический архив.* 2013;3(85):44-50. Fesenko O.V., Sinopal'nikov A.I., Glechikov A.V. Analysis of fatal outcomes from pulmonary thromboembolism in young subjects. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013;3(85):44-50 (in Russian).
  8. Капустина Е.П., Акрамова Э.Г., Гайфулина Р.Ф. Распространенность ТЭЛА у пациентов с тромбозом глубоких вен в условиях COVID-19 (по материалам МСЧ КФУ). IV Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии». *Рос. кардиол. журн.* 2021;26(5S):3-67. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-5S Karustina EP, Akramova JeG, Gajfullina RF. Prevalence of PE in patients with deep vein thrombosis in COVID-19 settings (based on MSC KFU) IV International congress dedicated to A.F. Samoilov «Fundamental and clinical electrophysiology. Topical issues of arrhythmology». *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5S):3-67. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-5S (in Russian).
  9. Плешко А.А. Клинико-лабораторные особенности течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19 и повышенным уровнем D-димера на момент госпитализации. *Медицинский журнал.* 2022;3(81):99-104. DOI: 10.51922/1818-426X.2022.3.99 Pleshko A.A. Clinical and laboratory features of the course of pulmonary embolism in patients with COVID-19 and elevated D-dimer levels at the time of hospitalization. *Medical journal.* 2022;3(81):99-104. DOI: 10.51922/1818-426X.2022.3.99 (in Russian).
  10. Мьяленка Е.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбоэмболии легочной артерии с учетом пола больных. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2016;6(4):27-35. Myalenska E.V., Churilov L.P., Yablonsky P.K. Assessment of the frequency of registration of major hereditary forms of thrombophilia in pulmonary embolism according to gender of patients. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2016;6(4):27-35 (in Russian).
  11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Гоборов Н.Д., Филатова Е.А. Тромбоэмболия легочной артерии в дебюте наследственной гематогенной тромбофилии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016;62:89-100. DOI: 10.12737/23259 Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Goborov N.D., Filatova E.A. Pulmonary embolism in the onset of genetic hematogenous thrombophilia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2016;62:89-100. DOI: 10.12737/23259 (in Russian).
  12. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1738-42. DOI: 10.1111/jth.14850
  13. Lowe GD. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas* 2004;47(4):259-63. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.12.009
  14. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6
  15. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(3):367-78. DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3
  16. Tabatabai A, Rabin J, Menaker J et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *Pract* 2020;14(7):e01236. DOI: 10.1213/XAA.0000000000001236
  17. Lurie JM, Png CYM, Subramaniam S et al. Virchow's triad in "silent" deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7(5):640-5. DOI: org/10.1016/j.jvsv.2019.02.011

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Замахина Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324; Scopus Author ID: 57194465397, SPIN-код: 6080-3216, Author ID: 745819

**Слепцова Юлия Олеговна** – студентка IV курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: sleptsov4yu@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0860-3867

**Усачева Елена Владимировна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533; Researcher ID: I-4077-2017; Scopus Author ID: 56380398700

**Султан-Муратова Эльвира Гильфановна** – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0009-0008-5859-1700

Поступила в редакцию: 27.09.2024

Поступила после рецензирования: 04.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Olga V. Zamakhina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: ozamakhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0748-2324; Scopus Author ID: 57194465397, SPIN code: 6080-3216; Author ID: 745819

**Julia O. Sleptcova** – student, Omsk State Medical University. E-mail: sleptsov4yu@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0860-3867

**Elena V. Usacheva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533; Researcher ID: I-4077-2017; Scopus Author ID: 56380398700

**Elvira G. Sultan-Muratova** – Assistant, Omsk State Medical University. ORCID: 0009-0008-5859-1700

Received: 27.09.2024

Revised: 04.10.2024

Accepted: 10.10.2024





# Травматические повреждения легких и плевры у пациентов с боевыми ранениями: анализ клинических случаев

С.В. Тополянская<sup>✉1,2</sup>, Д.С. Кошурников<sup>1</sup>, Е.В. Антонова<sup>1</sup>, М.Н. Куржос<sup>1</sup>, М.Х. Пилярова<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>1</sup>, К.А. Лыткина<sup>1</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>✉</sup>sshkshina@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Анализ клинических случаев пациентов с различными боевыми травмами грудной клетки.

**Материалы и методы.** В одномоментное наблюдательное исследование включены 80 пациентов, перенесших боевые ранения грудной клетки в сроки от 4 до 67 дней (в среднем 23,8±12,6 дня) до поступления в стационар. Все участники исследования были мужчинами. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 59 лет, в среднем составляя 39,6±8,6 года. У 62,5% включенных в исследование пациентов наблюдался минно-взрывной характер ранения. Всем раненым проводилось клиническое и лабораторное обследование с использованием стандартных методов, включая определение уровня С-реактивного белка, общий и биохимический анализы крови, вычисление лейкоцитарных индексов. Пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, при наличии плеврального выпота – ультразвуковое исследование плевральных полостей.

**Результаты.** Плевральный выпот зарегистрирован у 68,8% пациентов. Средний объем плеврального выпота составлял 429,3±261 мл, варьируя от 50 до 1000 мл. У 44 (80%) пациентов он был односторонним, у 11 (20%) – двусторонним. Ушиб легкого диагностирован в 38,8% случаев. Иностранные тела (осколки и костные фрагменты) в паренхиме легких и в плевральных полостях наблюдались у 32,5% пациентов, первичная пневмония – у 15%, раневой канал в паренхиме легких – у 10%, пневмоторакс – у 3, пузырьки газа в плевральных полостях – у 5 раненых. Дренаж плевральных полостей на предыдущих этапах эвакуации было выполнено у 58,7% раненых. Переломы ребер были зарегистрированы у 50% раненых. Средний уровень С-реактивного белка составил 49,0 мг/л (0,4–325,6 мг/л), число лейкоцитов – 9,4×10<sup>9</sup>/л (4–19×10<sup>9</sup>/л), число нейтрофилов – 6,4×10<sup>9</sup>/л (1,4–16,3×10<sup>9</sup>/л), число тромбоцитов – 464,6×10<sup>9</sup>/л (165–944×10<sup>9</sup>/л), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – 4,1 (0,0001–17,75), нейтрофильно-моноцитарное отношение – 8,3 (0,0004–27,2), лимфоцитарно-моноцитарное отношение – 2,6 (0,11–5,8), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение – 278,6 (0,01–653,3), системный иммуновоспалительный индекс – 1925,9 (0,05–8296).

**Выводы.** При боевой травме часто наблюдается поражение грудной клетки. Наиболее распространенными видами боевой травмы грудной клетки в изученной группе пациентов были плевральный выпот, ушиб легкого и переломы ребер.

**Ключевые слова:** боевая травма, ранения, легкие, плевра, грудная клетка, ушиб легкого, плевральный выпот, пневмоторакс.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Кошурников Д.С., Антонова Е.В., Куржос М.Н., Пилярова М.Х., Рачина С.А., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г. Травматические повреждения легких и плевры у пациентов с боевыми ранениями: анализ клинических случаев. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 25–36. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00513

## Combat injuries of the lungs and pleura: an analysis of clinical cases

Svetlana V. Topolyanskaya<sup>✉1,2</sup>, Dmitriy S. Koshurnikov<sup>1</sup>, Elena V. Antonova<sup>1</sup>, Maria N. Kurzhos<sup>1</sup>, Medina Kh. Pilyarova<sup>1</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>1</sup>, Karine A. Lytkina<sup>1</sup>, Georgiy G. Melkonyan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>War Veterans Hospital No 3, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>sshkshina@yandex.ru

## Abstract

**Aim.** To analyze the clinical cases of patients with various combat chest injuries.

**Materials and methods.** A cross-sectional observational study enrolled 80 patients who had chest wounds in the period from 4 to 67 days (mean 23.8±12.6 days) before admission to the hospital. All study patients were men. The age of study patients varied from 20 to 59 years, mean – 39.6±8.6 years. 62.5% of study patients had mine-blast injuries. All patients underwent clinical and laboratory examination using standard methods, including determination of the C-reactive protein level, blood and biochemistry tests, calculation of leukocytes indices. The patients underwent computed tomography of the chest, and in the presence of pleural effusion, ultrasound examination of the pleural cavities.

**Results.** Pleural effusion was registered in 68.8% of patients. The mean volume of pleural effusion was 429.3±261 ml, varying from 50 to 1000 ml. In 44 patients (80%) it was unilateral, in 11 (20%) – bilateral. Pulmonary contusion was diagnosed in 38.8% of cases. Foreign bodies in the lung parenchyma and pleural cavities were observed in 32.5% of patients, primary pneumonia – in 15% of patients, wound canal in the lung parenchyma – 10%, pneumothorax was observed in 3 patients, gas bubbles in the pleural cavities – in 5 patients. Drainage of pleural cavities at the previous stages of evacuation was performed in 58.7% of the wounded. Rib fractures were reported in 50% of the wounded. The mean level of C-reactive protein was 49.0 mg/l (0.4–325.6 mg/l), the number of leukocytes was 9.4×10<sup>9</sup>/l (4–19×10<sup>9</sup>/l), the number of neutrophils was 6.4×10<sup>9</sup>/l (1.4–16.3×10<sup>9</sup>/l), the number of platelets was 464.6×10<sup>9</sup>/l (165–944×10<sup>9</sup>/l), neutrophil-lymphocyte ratio – 4.1 (0.0001–17.75), neutrophil-monocyte ratio – 8.3 (0.0004–27.2), lymphocyte-monocyte ratio – 2.6 (0.11–5.8), platelets-lymphocyte ratio – 278.6 (0.01–653.3), systemic immunoinflammatory index – 1925.9 (0.05–8296).

**Conclusion.** In a case of combat trauma, chest injuries are often observed. The most common types of combat chest injuries are pleural effusion, pulmonary contusion and rib fractures.

**Keywords:** combat trauma, wounds, lungs, pleura, chest, pulmonary contusion, pleural effusion, pneumothorax.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Koshurnikov D.S., Antonova E.V., Kurzhos M.N., Pilyarova M.Kh., Rachina S.A., Lytkina K.A., Melkonyan G.G. Combat injuries of the lungs and pleura: an analysis of clinical cases. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (11): 25–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00513

## Введение

Травмы грудной клетки занимают особое место среди боевых ран, что связано прежде всего с поражением жизненно важных органов, таких как сердце, легкие, крупные кровеносные сосуды, пищевод или трахея. Поэтому неудивительно, что ранения этой области сопровождаются высоким уровнем смертности, частыми осложнениями и инвалидизацией [1–5]. Травмы грудной клетки варьируют от переломов ребер до патологической подвижности грудной клетки, от пневмоторакса до гемоторакса, от ушиба легкого до трахеобронхиальных повреждений [6]. Травмы, затрагивающие сердце, магистральные сосуды и корни легких, обычно заканчиваются смертельным исходом на поле боя. Другие пострадавшие с более легкими повреждениями легких и грудной стенки обычно выживают [5]. С появлением бронежилетов и разработкой усовершенствованных методов лечения ранений грудной клетки смертность от торакальных травм, которая до Первой мировой войны составляла более 50%, существенно уменьшилась [1, 5]. Однако некоторые солдаты продолжают получать травмы грудной клетки даже при наличии бронежилета, поскольку боевые снаряды могут попадать в нее, проникая либо в открытую подмышечную область, либо сверху [2, 5].

По данным ряда авторов, частота боевых травм грудной клетки в ходе последних вооруженных конфликтов варьировала в пределах 8–16% [2, 5, 7, 8]. Так, согласно сведениям американских врачей, травмы грудной клетки составляли 10% от всех боевых ранений, полученных в ходе военных конфликтов в Ираке и Афганистане, а смертность при них достигала 10,5%. Проникающие ранения были наиболее частым механизмом травм, а самой распространенной травмой грудной клетки был ушиб легкого [9]. В соответствии с данными других авторов, травмы грудной клетки были зарегистрированы у 4,9% раненых, при этом смертность этих пациентов доходила до 12% [3, 10].

Травму грудной клетки можно разделить на два вида: проникающую и непроникающую (тупую). Проникающие ранения вызывают повреждения в результате прямого разрушения тканей снарядами, а также возникающих высокоэнергетических волн. Тупые травмы могут привести к повреждению различных органов, не нарушая целостности тканей [6]. Проникающие ранения приводят к разрывам паренхимы легких и гемопневмотораксу; повреждения легких вследствие тупой травмы встречаются реже и нередко возникают вследствие переломов ребер [5]. Во время военных конфликтов в Ираке и Афганистане проникающие ранения осколками снарядов были наиболее распространенным механизмом травм грудной клетки и составляли 67%, за

ними следовали пулевые ранения (33,1%) и тупая травма (31,85%) [2]. По данным Р. Моһан, у большинства пациентов с боевыми травмами грудной клетки наблюдаются проникающие ранения, в то время как тупая ее травма на войне встречается лишь в 5% случаев [5]. По наблюдениям украинских врачей, огнестрельные повреждения легких составляют до 80% от всех боевых травм грудной клетки, включающих ранения перикарда, сердца и магистральных сосудов [1]. Современные военные конфликты связаны с частым применением различного высокоэнергетического оружия, вызывающего тяжелые травмы грудной клетки и летальные исходы. Высокоэнергетические повреждения легких и других структур грудной клетки становятся все более актуальными, так как большинство боевым травм в настоящее время представляют собой минно-взрывные ранения [11].

Эффекты минно-взрывного ранения грудной клетки многообразны. Так, первичная взрывная волна воздействует на пострадавшего путем высокого давления и приводит к прямому повреждению легких [2, 11, 12]. В этом случае на компьютерных томограммах можно увидеть перибронхо-васкулярные затемнения по типу «матового стекла» и консолидаций [2, 12]. При гистологическом исследовании в такой ситуации можно обнаружить сильное перерастяжение альвеол и периваскулярные кровоизлияния, воздушную и жировую эмболию, также возможно развитие угрожающих жизни легочных кровотечений и отека легких [12].

Вторичная взрывная волна перемещает осколки, которые приводят как к проникающим, так и к тупым травмам грудной клетки; в этом случае при выполнении визуализирующих методов исследования можно увидеть осколки, повреждения грудной стенки, ушиб легкого [2, 12]. Третичная взрывная волна физически перемещает пострадавшего и приводит к тупой травме от соприкосновения с окружающими предметами, в подобной ситуации можно визуализировать различные травмы грудной стенки, ушиб легкого и переломы позвонков [2, 12]. Ушиб легких в свою очередь может привести к разрывам легочной ткани и кровоизлияниям в альвеолы, уменьшению объема альвеол, снижению вентиляции, уменьшению легочного кровотока и нарушениям диффузии газов [15]. Кроме того, травматическое повреждение легких запускает каскад иммунологических реакций, которые могут привести к острому респираторному дистресс-синдрому и синдрому системного воспалительного ответа [8, 13–16].

Следует отметить, что костно-мышечный каркас грудной клетки более подвержен воздействию вторичных и третичных повреждений, тогда как наполненные воздухом легкие более восприимчивы к первичному

воздействию взрывной волны. Фрагменты взрывного устройства могут вызвать повреждение сосудов и сердца, эмболизацию сосудов, пневмоторакс, гемоторакс, пневмомедиастинум, бронхоплевральные свищи, ушиб легкого, пневматоцеле, а также оседать в паренхиме легких [2]. Разрывы альвеол, кровотечение, гемоторакс и пневмоторакс являются основными последствиями минно-взрывной травмы грудной клетки [16].

Пневмоторакс – один из наиболее частых видов травмы грудной клетки, встречающийся примерно в 20% случаев и возникающий, как правило, вследствие проникающего ранения [5]. Пневмоторакс считают второй по значимости причиной предотвратимой гибели раненых на поле боя после кровопотери, однако в настоящее время уровень смертности от него не столь высок благодаря рутинному проведению плевральной пункции в полевых условиях [2, 5]. Гемоторакс является четвертым по распространенности видом боевой травмы грудной клетки, который может быть следствием как проникающих, так и тупых ранений [2, 5]. Вместе с тем пневмонию считают наиболее частым осложнением травм грудной клетки, а высокоэнергетические ранения способствуют более высокой частоте возникновения эмпиемы плевры [5, 16].

Несмотря на чрезвычайную актуальность, высокую летальность и инвалидизацию пациентов с ранениями органов грудной клетки, данных по боевым травмам этой области крайне мало. Поэтому мы предприняли попытку своего исследования, целью которого был анализ клинических случаев пациентов с различными боевыми ранениями грудной клетки.

## Материалы и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва) и представляла собой одномоментное (cross-sectional) наблюдательное исследование.

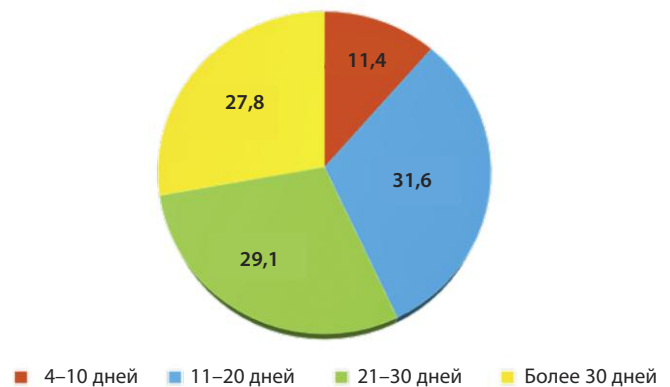
В рамках данного исследования всем раненым проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов обследования пациентов с боевыми травмами, включая определение уровня С-реактивного белка, общий и биохимический анализы крови. Наряду с этим вычислялось отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам, нейтрофилов к моноцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам, а также произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс). Всем включенным в исследование пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, при наличии плеврального выпота – ультразвуковое исследование плевральных полостей.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13). Описание количественных переменных представляли в виде минимального, максимального, среднего значения и стандартного отклонения, качественных – в виде n (%).

## Результаты

В одномоментное наблюдательное исследование включены 80 пациентов, перенесших боевые ранения грудной клетки в сроки от 4 до 67 дней (в среднем  $23,8 \pm 12,6$  дня) до поступления в стационар. Распределение пациентов по времени, прошедшему с момента ранения, представлено на рис. 1.

Рис. 1. Распределение пациентов по времени с момента ранения (%).  
Fig. 1. Distribution of patients by the time since being wounded (%).



**Таблица 1. Виды травматических повреждений легких и плевры**  
Table 1. Types of traumatic lung and pleural injuries

Вид повреждения	Число пациентов	%
Плевральный выпот	55	68,8
Посттравматический пневмонит (ушиб легкого)	31	38,8
Инородные тела (осколки/костные фрагменты)	26	32,5
Первичная пневмония	12	15
Раневой канал в паренхиме легких	8	10
Пузырьки газа в плевральной жидкости	5	6,2
Пневмоторакс	3	3,7

Все участники исследования были мужчинами. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 59 лет, в среднем составляя  $39,6 \pm 8,6$  года. У 62,5% включенных в исследование пациентов наблюдался минно-взрывной характер ранения, у 36,3% – осколочный, у 1,2% – пулевой. Лишь в 11,2% случаев травма грудной клетки была изолированной, у 88,8% пациентов зарегистрированы сочетанные ранения груди, живота, конечностей, шеи, головного и спинного мозга.

Основные виды травматических повреждений легких и плевры представлены в табл. 1. Переломы ребер наблюдались у 50% пациентов, включенных в настоящее исследование.

Средний объем плеврального выпота составлял  $429,3 \pm 261$  мл, варьируя от 50 до 1000 мл. У 44 (80%) пациентов он был односторонним, у 11 (20%) раненых – двусторонним. Дренажирование плевральных полостей

Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента К. с часто рецидивирующим гемотораксом.

Fig. 2. CT of patient K. with frequent relapses of hemothorax.

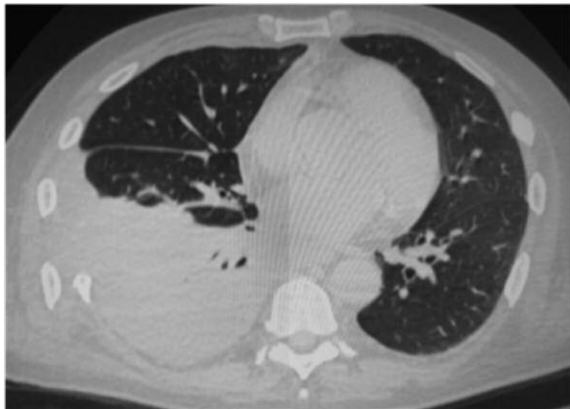


Рис. 3. Переломы ребер у пациента К. с часто рецидивирующим гемотораксом.

Fig. 3. Rib fractures in patient K. with frequent relapses of hemothorax.



Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента с ушибом правого легкого и осколком в паренхиме легкого.

Fig. 4. CT of the patient having pulmonary contusion on the right and a splinter in the lung parenchyma.

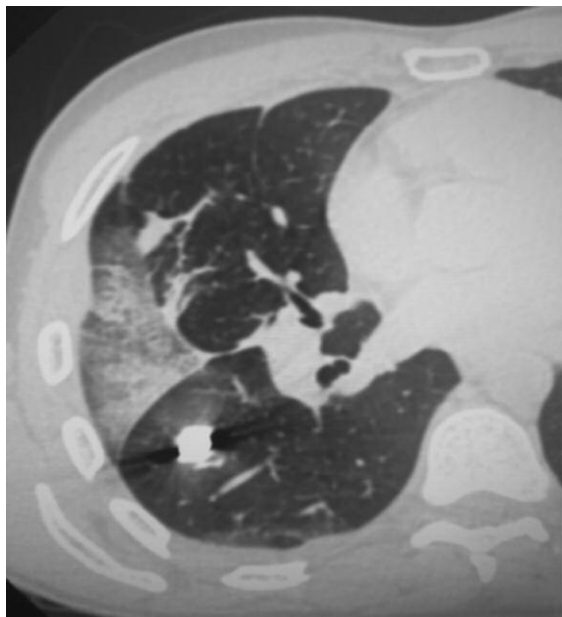


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента с раневым каналом в правом легком.

Fig. 5. CT of the patient with the wound tract in the right lung.

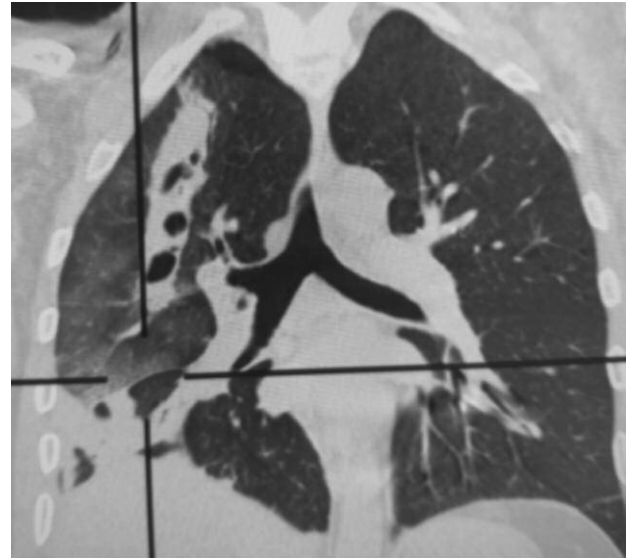


Таблица 2. Лабораторные показатели воспалительной активности

Table 2. Laboratory indicators of inflammation

Показатель	Среднее ± стандартное отклонение	Min–Max
C-реактивный белок, мг/л	49,0±67	0,4–325,6
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	9,4±3,5	4–19
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	6,4±3,4	1,4–16,3
Нейтрофилы, %	65,8±12,7	32,5–91
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	464,6±183	165–944
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,8±0,7	0,5–4,3
Моноциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,8±0,5	0,4–4,6
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	4,1±3,4	0,0001–17,75
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	8,3±4,9	0,0004–27,2
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	2,6±1,4	0,11–5,8
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	278,6±139,1	0,01–653,3
Системный иммуновоспалительный индекс	1925,9±1615,9	0,05–8296

на предыдущих этапах эвакуации было выполнено у 58,7% раненых. Пример компьютерной томограммы пациента с рецидивирующим гемотораксом большого объема на фоне перелома ребер приведен на рис. 2, 3.

Пример ушиба легкого и осколка в паренхиме правого легкого представлен на рис. 4, раневого канала в паренхиме легких – на рис. 5.

Лабораторные показатели воспалительной активности у включенных в исследование пациентов приведены в табл. 2.

Ниже представлена серия случаев различных травматических повреждений легких и плевры у пациентов с боевыми травмами.

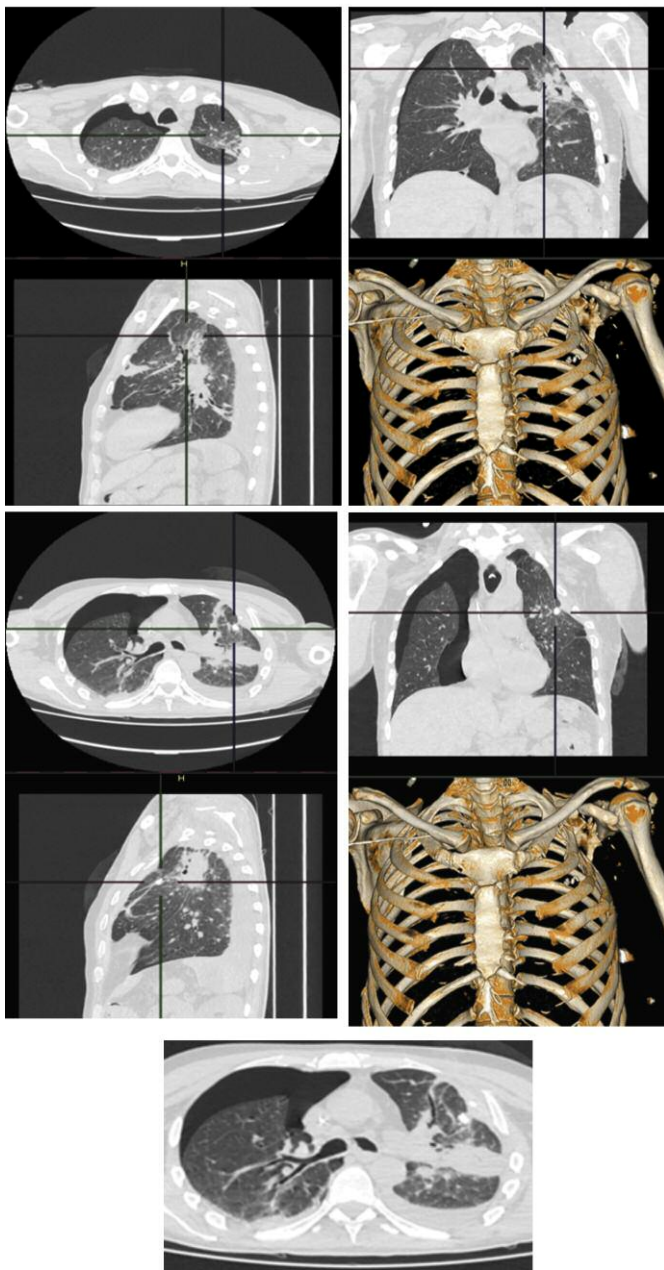
### Клинический случай 1

Пациент Л., 49 лет, 23 дня после ранения.

Диагноз: сочетанное ранение груди, конечностей от 13.09.2023. Огнестрельное осколочное сквозное непроникающее ранение левой лопаточной области с переломами I–VI ребер слева, многооскольчатый перелом левой лопатки. Ушиб левого легкого. Левосторонний гемопневмоторакс. Дренажирование левой плевральной полости.

Заключение КТ (рис. 6): в верхней доле левого легкого – участки уплотнения по типу консолидации с наличием симптома воздушной бронхографии на фоне ретикулярных изменений с участками «матового стекла». В плевральных полостях определяется жидкостное содержимое справа до 15 мм, слева до 25 мм.

Рис. 6. КТ пациента Л. 49 лет на 23-й день после ранения.  
Fig. 6. CT of patient L., 49 years, day 23 after being wounded.



В правой плевральной полости скопление воздуха толщиной слоя до 32 мм. В мягких тканях левой подмышечной области визуализируется инородное тело металлической плотности размером до 11 мм, аналогичные инородные тела визуализируются в верхней доле левого легкого от 4 до 8 мм.

### Клинический случай 2

Пациент Н., 45 лет, 5 дней после ранения.

Диагноз: сочетанное огнестрельное осколочное ранение груди, таза, конечностей от 14.12.2023. Огнестрельное осколочное проникающее слепое ранение груди слева с переломом IV–IX ребер слева. Левосторонний гемопневмоторакс. Ушиб левого легкого. Дренажирование левой плевральной полости.

Рис. 7. КТ пациента Н. 45 лет на 5-й день после ранения.  
Fig. 7. CT of patient N., 45 years, day 5 after being wounded.

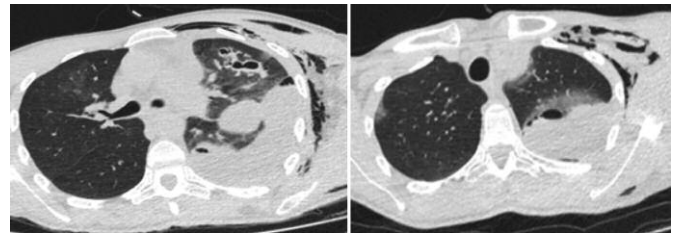


Рис. 8. КТ пациента Н. 45 лет на 21-й день после ранения.  
Fig. 8. CT of patient N., 45 years, day 21 after being wounded.



Заключение КТ 1 (рис. 7): отграниченные жидкостные скопления в левой плевральной полости с пузырьками газа (эмпиема?). Полостные структуры верхней доли левого легкого (полости деструкции?). Участки компрессии легочной ткани левого легкого, на фоне которых нельзя исключить инфильтративный процесс. Пневмония (?) правого легкого. Эмфизема мягких тканей шеи и грудной клетки слева.

Заключение КТ 2 (через 21 день после КТ при поступлении); рис. 8: КТ-картина положительной динамики выпота в левой плевральной полости. Полостные структуры верхней и нижней долей левого легкого (bronхоэктазы, заполненные патологическим содержи-

мым, полости деструкции?) – положительная динамика. Состояние после дренирования левой плевральной полости. Участки консолидации и фиброза легочной ткани левого легкого. Разрешившаяся пневмония правого легкого. Эмфизема мягких тканей шеи и грудной клетки слева, уменьшение выраженности. Переломы IV–IX ребер слева со смещением отломков.

### Клинический случай 3

Пациент Ки., 25 лет, 35 дней после ранения.

Диагноз: сочетанное минно-взрывное ранение грудной клетки и правой верхней конечности от 10.11.2023. Огнестрельное осколочное слепое проникающее ранение правой половины груди с повреждением легкого. Оскольчатые переломы задних отделов

ков II и III ребер. Огнестрельный дырчатый перелом тела правой лопатки. Правосторонний гемопневмоторакс. Ушиб легкого. Дренирование правой плевральной полости по Бюлау, редренирование правой плевральной полости.

Заключение КТ (рис. 9): визуализируются многооскольчатые переломы тел II–IV ребер справа, в прилежащих отделах верхней доли правого легкого определяется зона консолидации паренхимы с неровными контурами размерами до 43×20×33 мм, просветами расширенных воздушных бронхов и мелкими костными отломками. В правой плевральной полости определяется жидкость объемом около 100 мл с пузырьками газа размерами до 18×8 мм, частично компримирующая задние отделы нижней доли легкого.

Рис. 9. КТ пациента Ки. 25 лет, 35-й день после ранения.  
Fig. 9. CT of patient Ki., 25 years, day 35 after being wounded.

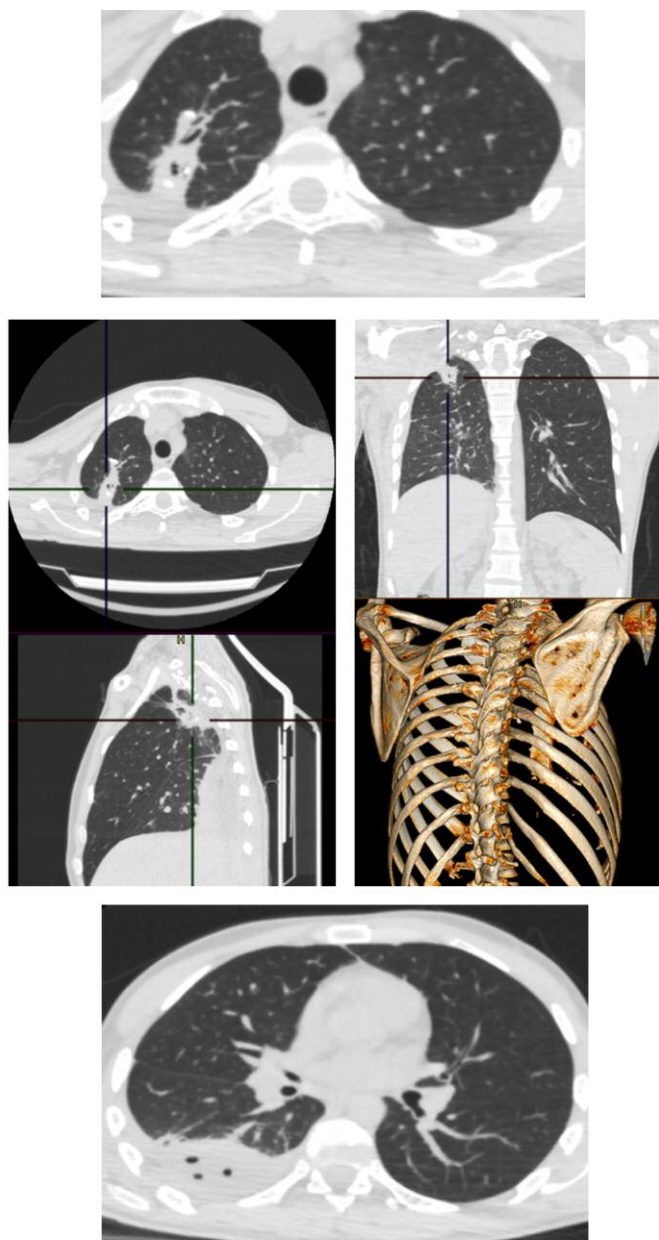
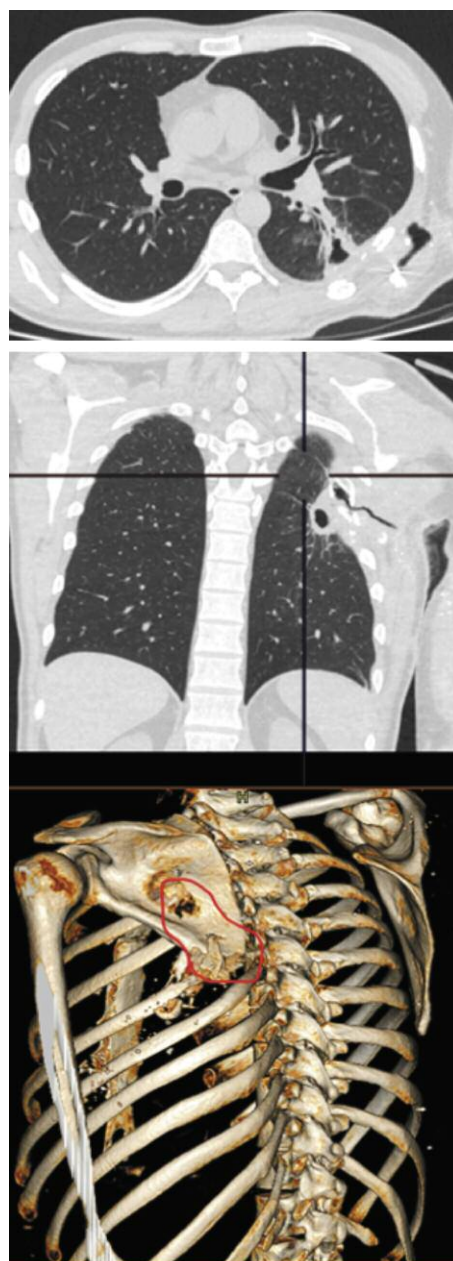


Рис. 10. КТ пациента Ш. 35 лет, 37-й день после ранения.  
Fig. 10. CT of patient Sh., 35 years, day 37 after being wounded.



**Клинический случай 4**

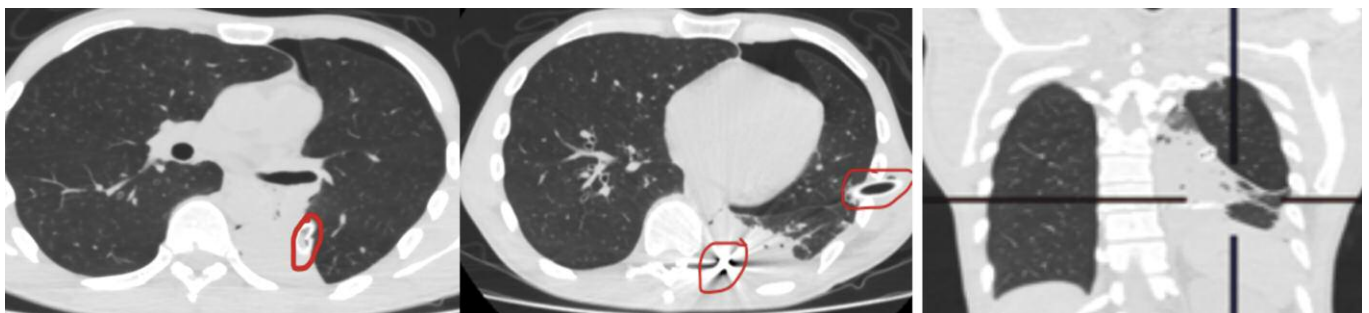
Пациент Ш., 35 лет, 37 дней после ранения.

Диагноз: сочетанное огнестрельное осколочное ранение головы, груди, конечностей от 31.10.2023. Множественные огнестрельные осколочные сквозные и сле-

Рис. 11. КТ пациента М. 46 лет, 14-й день после ранения.  
Fig. 11. CT of patient M., 46 years, day 14 after being wounded.



Рис. 12. КТ пациента Ку. 40 лет, 9-й день после ранения.  
Fig. 12. CT of patient Ku., 40 years, day 9 after being wounded.



дые проникающие ранения груди с повреждением левого легкого, левосторонним гемопневмотораксом, многооскольчатый переломом V и VI ребра слева, многооскольчатый перелом угла и тела левой лопатки. Инородные тела мягких тканей головы, груди, спины. Дренажирование левой плевральной полости по Бюлау во II и V межреберье.

Заключение КТ (рис. 10): в верхушечно-заднем сегменте левого легкого – воздушная полость деструкции размерами 32×27 мм с утолщенными стенками до 8 мм, сообщающаяся с просветами бронхов и раневым каналом по задней поверхности спины. Рядом отмечается гомогенное образование размером 15 мм, плотностью 1 НУ, с четкими, ровными контурами. Многооскольчатые переломы V и VI ребер слева со смещением отломков, многооскольчатый перелом угла и тела левой лопатки. Множественные мелкие костные фрагменты с немногочисленными инородными телами до 5 мм в мягких тканях левого гемиторакса.

**Клинический случай 5**

Пациент М., 46 лет, 14 дней после ранения.

Диагноз: минно-взрывное ранение от 10.10.2023. Огнестрельное осколочное слепое ранение грудной клетки с ушибом нижних долей обоих легких, левосторонним малым плевральным выпотом, посттравматическим пульмонитом, оскольчатый переломом XI ребра слева.

Заключение КТ (рис. 11): визуализируется оскольчатый перелом заднего отдела XI ребра слева. В паренхиме нижней доли левого легкого раневой канал протяженностью около 10 см, оканчивающийся в S6 металлическим осколком размером 13 мм. В S2 левого легкого – неправильной формы кальцинированный очаг размерами 11×9 мм. В левой плевральной полости – содержимое плотностью 30–40 НУ в минимальном объеме.

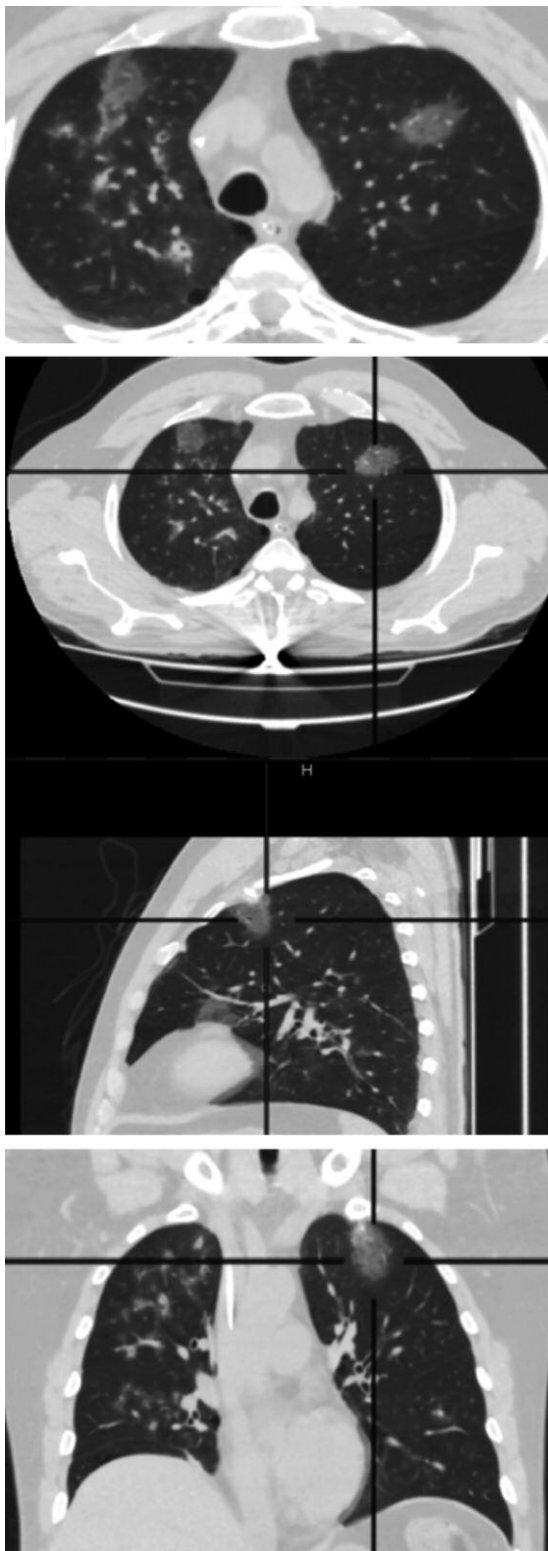
**Клинический случай 6**

Пациент Ку., 40 лет, 9 дней после ранения.

Диагноз: сочетанное ранение груди, живота, конечностей от 05.10.2023. Осколочное слепое проникающее ранение левой половины груди с повреждением левого легкого, левосторонним гемотораксом, переломом VIII–IX ребер слева, ушибом левого легкого, инородные тела левой плевральной полости.

Заключение КТ (рис. 12): в левой плевральной полости установлен дренаж. В нижнем переднем отделе

Рис. 13. КТ пациента Ал. 51 года, 8-й день после ранения.  
Fig. 13. CT of patient Al., 51 years, day 8 after being wounded.



плевральной полости – небольшое количество воздуха толщиной 22 мм, с компрессией язычковых сегментов, также небольшое количество воздуха над диафрагмой. Нижняя доля левого легкого практически полностью ателектазирована, паренхима ее уплотнена по типу консолидации с множественными мелкими воздуш-

ными пузырьками и просветами бронхов. В толще паренхимы нижней доли левого легкого инородное тело размерами 40×12 мм на уровне IX реберно-поперечного сустава, инородное тело проникает через мягкие ткани спины в плевральную полость левого легкого. Нельзя исключить наличие содержимого в левой плевральной полости толщиной 9 мм. Оскольчатый перелом передних отделов VIII ребра слева. Межмышечная эмфизема передней грудной стенки справа и подмышечной области слева.

### Клинический случай 7

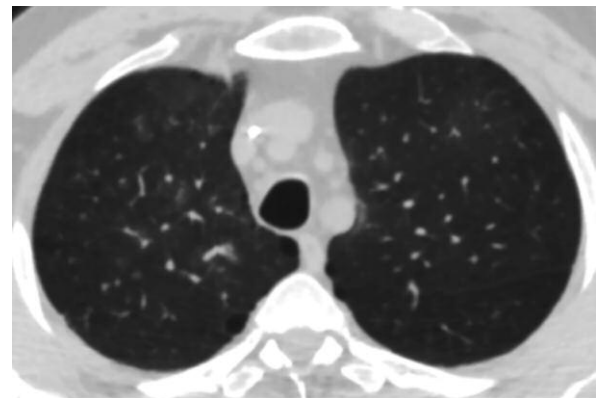
Пациент Ал., 51 год, 8 дней после ранения.

Диагноз: сочетанное минно-взрывное ранение живота, таза, конечностей от 28.08.2023. Огнестрельное осколочное проникающее ранение живота с повреждением тонкой кишки. Огнестрельные осколочные ранения правого предплечья, паховой области, нижних конечностей.

Заключение КТ (рис. 13): в обоих легких полисегментарно определяются множественные разнокалиберные участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и линейные зоны консолидации в задне-базальных отделах легких.

КТ через 7 дней после КТ при поступлении (рис. 14): изменения в легких в стадии регресса.

Рис. 14. КТ пациента Ал. 51 года, 15-й день после ранения.  
Fig. 14. CT of patient Al., 51 years, day 15 after being wounded.



### Клинический случай 8

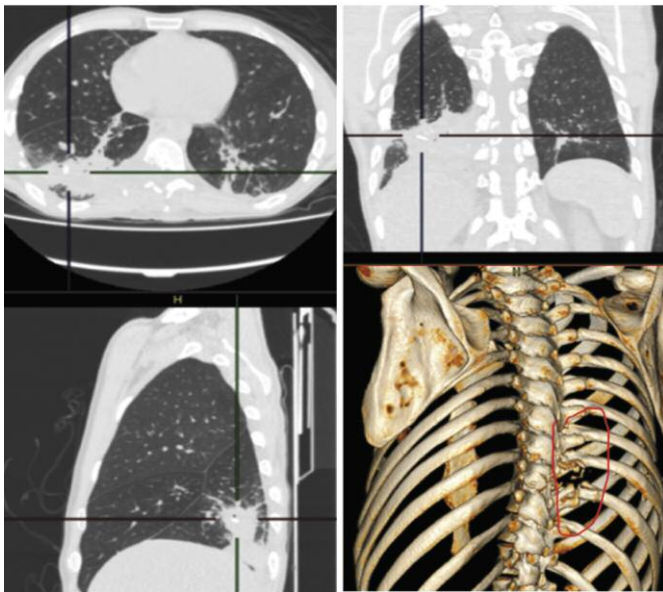
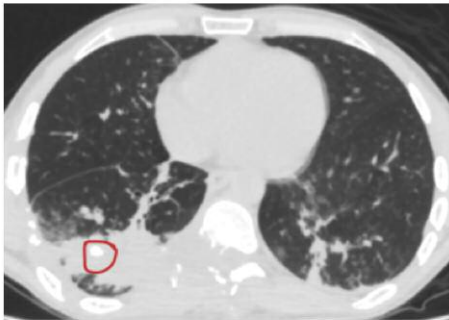
Пациент Б., 34 года, 33 дня после ранения.

Диагноз: минно-взрывное ранение от 20.07.2023. Огнестрельное осколочное слепое торакоспинальное ранение с огнестрельными переломами задних структур ThX, повреждением спинного мозга, переломами VI, VII, X ребер слева, повреждением левого легкого. Состояние после дренирования левой плевральной полости.

Заключение КТ (рис. 15): в нижних долях правого и левого легкого участки уплотнений по типу консолидации, больше справа, с частичной визуализацией просветов сегментарных бронхов, часть из них заполнена содержимым. Определяются посттравматические и постоперационные изменения на уровне Th9–Th10 позвонков с наличием множественных осколков костной



Рис. 15. КТ пациента Б. 34 лет, 33-й день после ранения.  
Fig. 15. CT of patient B., 34 years, day 33 after being wounded.



плотности. Множественные переломы VI, VII ребер справа, часть из них без признаков консолидации.

### Клинический случай 9

Пациент Б., 25 лет, 11 дней после ранения.

Диагноз: минно-взрывное ранение от 19.06.2023. Огнестрельное осколочное ранение левой надключичной области, левого плечевого сустава, правого плечевого сустава. Огнестрельный перелом левой ключицы с раз-

Рис. 16. КТ пациента Б. 25 лет, 11-й день после ранения.  
Fig. 16. CT of patient B., 25 years, day 11 after being wounded.

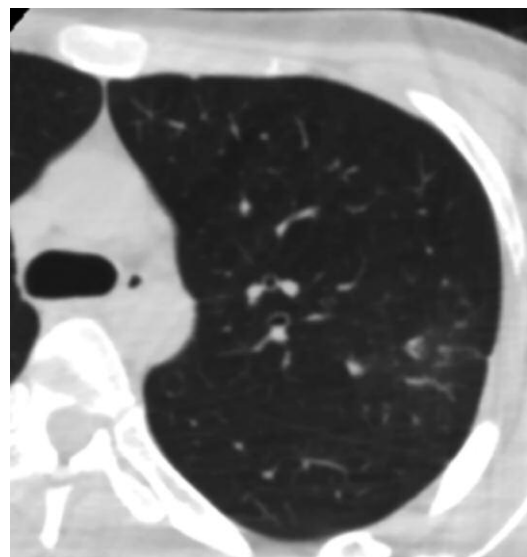


рушением акромиального отростка, суставного отростка, ости, тела левой лопатки со смещением отломков.

Заключение КТ (рис. 16): зона уплотнения по типу консолидации и матового стекла в S2, S6 левого легкого (необходимо дифференцировать между ушибом легкого и воспалительными изменениями). Многооскольчатые переломы левой лопатки, акромиального конца левой ключицы с множественными включениями газа в мягких тканях.

КТ 2 (через 28 дней после КТ при поступлении); рис. 17: зона инфильтрации в S2 левого легкого с положительной динамикой за счет снижения плотности и объема поражения – вероятно, ушиб легкого.

Рис. 17. КТ пациента Б. 25 лет, 39-й день после ранения.  
Fig. 17. CT of patient B., 25 years, day 39 after being wounded.



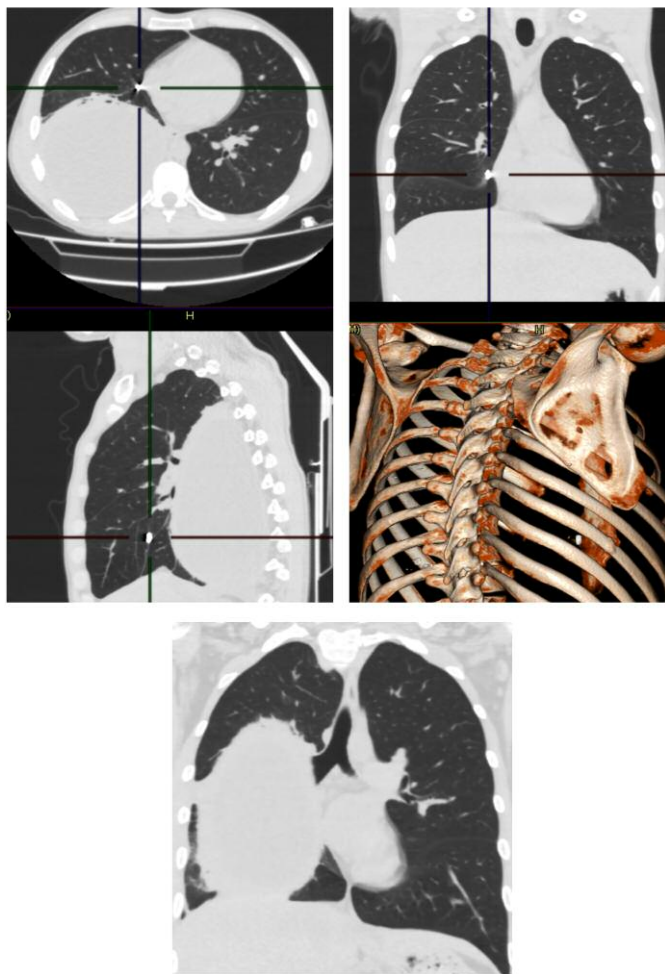
### Клинический случай 10

Пациент Бе., 25 лет, 40 дней после ранения.

Диагноз: минно-взрывное ранение от 09.06.2024. Огнестрельное слепое осколочное проникающее ранение грудной клетки с огнестрельным переломом VII ребра справа, дырчатый перелом правой лопатки со смещением костных отломков, повреждением и ушибом правого легкого, развитием правостороннего гемопневмоторакса. Иностранные тела (металлические осколки) в стенке перикарда, в правой плевральной полости. Дренажирование правой плевральной полости.

Заключение КТ (рис. 18): в правой плевральной полости определяется скопление жидкости с частичным осумкованием, овоидной формы, объемом около 1200–1300 мл, с выраженной компрессией паренхимы задних отделов легкого. Металлический осколок в средней доле правого легкого, парамедиастинально размером 8 мм. Перелом тела VII ребра справа, дырчатый перелом правой лопатки. Мелкий металлический осколок в мягких тканях правой лопаточной области размером 3 мм.

Рис. 18. КТ пациента Бе. 25 лет, 40-й день после ранения.  
 Fig. 18. CT of patient Be., 25 years, day 40 after being wounded.



## Обсуждение

Наша серия случаев описывает пациентов с различными видами боевой травмы грудной клетки. Средний возраст наблюдаемых нами раненых составил 39,6 года, а основной характер их травм представляли минно-взрывные ранения, наблюдавшиеся в 62,5% случаев. В исследовании К. Ivey и соавт. средний возраст раненых военнослужащих США с травмами грудной клетки был меньше и составлял 26 лет [7]. Как и в нашей группе пациентов, в этой работе взрывные устройства были наиболее частой причиной травм (в 61,9% случаев) [7]. В этом американском исследовании из повреждений грудной клетки наиболее часто встречались пневмоторакс (в 51,8% случаев) и ушиб легкого (в 50,2%) [7]. В нашей группе пациентов ушиб легкого диагностирован в 38,8%, пневмоторакс – лишь у 3,7% раненых. Данные различия можно объяснить сроками от момента ранения. У наблюдаемых нами пациентов среднее время от момента ранения составило 23,8 дня, к этому времени и пневмоторакс, и ушиб легких в большинстве случаев уже разрешаются. В указанном американском исследовании дренирование плевральных полостей было выполнено практически у половины раненых

ных (у 47,1%) [7], тогда как в нашей группе раненых дренирование плевральных полостей на предыдущих этапах эвакуации было выполнено у 58,7%.

По данным разных авторов, ушиб легкого и пневмоторакс являлись самыми частыми видами травматических повреждений грудной клетки во время военных кампаний в Ираке и Афганистане [12]. Так, в проекте R. Keneally и соавт., основанном на анализе данных Объединенного регистра военных травм, наиболее распространенной травмой грудной клетки был ушиб легкого, а проникающие ранения явились наиболее частым механизмом этих травм [9]. Авторы этой работы пришли к выводу о том, что травма грудной клетки в ходе боевых действий в Ираке и Афганистане является распространенным явлением и связана со значительной смертностью [9].

В исследовании военных отделений неотложной помощи в Ираке и Афганистане наиболее частым механизмом ранения грудной клетки был взрывной (55,3%), за которым следовали огнестрельные ранения (23,6%) [17]. Среди раненых с травмами грудной клетки, описанных I. Mackenzie и соавт., в 79,2% случаев наблюдался взрывной характер ранений [18]. Наиболее распространенной рентгенологической аномалией среди этих пациентов были диффузное затемнение, отмечавшееся у 89,6%, тогда как очаговые затемнения присутствовали у 27,1% раненых [18]. Как и в указанных исследованиях, в этой работе наиболее часто выявлялся ушиб легкого, диагностированный в 30,5% случаев, пневмоторакс наблюдался у 21,0% раненых, гемоторакс – у 21,0%, пневмомедиастинум – у 15,8% [18]. В нашем исследовании частота ушиба легкого была сопоставимой (38%), а плевральный выпот встречался чаще – у 68,8% раненых.

В анализе В. Pgorreg и соавт., в который были включены 33 755 раненых американских солдат, военных из других стран, а также местных жителей, 4,9% получили травмы грудной клетки [10]. Наиболее распространенной травмой был ушиб легкого, зарегистрированный у 31,8% пострадавших, пневмоторакс или гемоторакс наблюдались у 19,4%, переломы ребер – у 13,2%, повреждение диафрагмы – у 7,5%, открытые раны грудной клетки – у 6,7%. Взрывной механизм был наиболее распространенным видом травм грудной клетки, составляя 45,8%. Авторы данного исследования пришли к выводу о том, что торакальная травма представляет собой важную причину смертности от боевых ранений [10]. В отличие от данных В. Pgorreg и соавт., в нашем исследовании переломы ребер наблюдались у половины раненых с травмами грудной клетки. Возможно, поэтому в нашей серии было гораздо больше случаев плеврального выпота (гемоторакса). Однако, по данным J. Lichtenberger и соавт., переломы ребер наблюдались у 35% раненых с травмами грудной клетки, пострадавших в ходе военных кампаний в Ираке и Афганистане [12].

В исследовании А. Petricevic и соавт. с участием 424 раненых с повреждениями легких, полученными в ходе войны в Югославии, наиболее часто встречались

взрывные ранения (59,2%), за ними следовали огнестрельные ранения (37,3%) [4]. Как уже было сказано ранее, минно-взрывной характер ранения наблюдался у 62,5% наблюдаемых нами раненых, осколочный – у 36,3%, пулевой – у 1,2%. В Югославской работе основными проявлениями травм грудной клетки были гемоторакс (41%), пневмоторакс (17%), гемопневмоторакс (42%), разрыв паренхимы легкого (45,8%), ушиб легкого (35,5%) [4]. В этом исследовании дренирование плевральных полостей было выполнено в 48,1% случаев [4], по сравнению с 58,7% в нашей серии случаев. По данным J. Lichtenberger и соавт., во время военных кампаний в Ираке и Афганистане пневмоторакс был наиболее распространенной травмой грудной клетки, встречавшейся у 52% пострадавших, в то время как гемоторакс диагностировался у 30% раненых [2].

Во французском исследовании H. de Lesquen и соавт. с участием 89 раненых с травмами грудной клетки, средний возраст которых составил 27,9 года, взрывной механизм травм наблюдался в 37% случаев, огнестрельный – в 53% [19]. Наиболее часто встречался гемоторакс (60%), пневмоторакс (39%), повреждение диафрагмы (37%), легких (35%), сердца или магистральных сосудов (20%) [19]. В работе A. Ulasan и соавт. с участием 47 пациентов с боевыми травмами грудной клетки, средний возраст которых составил 25,4 года, 87,2% пострадавших были с проникающими ранениями (в 61,7% случаев – осколочными), 12,8% – с тупыми травмами. В этом исследовании у 59,6% пациентов был пневмоторакс, у 46,8% – гемоторакс, у 23,6% – ушиб легких [20]. В работе M. Abdoulaye и соавт. с участием пациентов, раненных в ходе вооруженного конфликта на озере Чад, ранения грудной клетки составили 9,2% от общего числа всех огнестрельных ран. В этой серии случаев у 12 из 14 пациентов наблюдался большой или умеренный плевральный выпот, у 2 пострадавших – ушиб легких [21].

В нашей работе раневой канал в паренхиме легких с кровоизлияниями вокруг был обнаружен у 10% пациентов, а осколки или костные фрагменты в паренхиме легких были найдены почти у трети раненых. Известно, что высокоскоростные проникающие ранения, к которым относятся минно-взрывные и осколочные ранения, проявляются в виде кровоизлияний, в том числе линейных. Однако при обширном повреждении легких или на фоне проявлений ушиба легкого кровоизлияния могут быть не заметны [2].

У наблюдаемых нами пациентов лишь в 11,2% случаев травма грудной клетки была изолированной, у оставшихся пациентов зарегистрированы сочетанные ранения различных анатомических областей. По данным

американских авторов, среди пострадавших с боевыми травмами грудной клетки наблюдалось в среднем три повреждения на одного пациента, что характерно для огнестрельной травмы и, особенно, минно-взрывных ранений с множественными механизмами повреждения [7].

Как уже было отмечено ранее, основным методом диагностики травматических повреждений легких и плевры у наших пациентов была КТ. По мнению J. Lichtenberger и соавт., КТ органов грудной клетки является важным методом визуализации травматических повреждений этой области. По сравнению с рентгенографией КТ позволяет выявить на 38–81% больше патологических изменений, и, кроме того, с ее помощью можно идентифицировать бессимптомную тупую травму [12]. В работе украинских исследователей с участием 127 раненых с боевыми травмами грудной клетки КТ оказалась более чувствительным диагностическим методом, чем рентгенография, и позволила выявить на 8,6% больше случаев пневмоторакса/гемопневмоторакса, на 14,1% больше гемоторакса, на 22,8% больше случаев пневмонии [22]. Примечательно, что эти исследователи обнаружили такие томографические признаки боевой травмы, как субплевральная гематома и утолщение плевры [22].

В нашей группе пациентов проводилась лишь консервативная терапия, что отчасти может быть связано с давностью ранения. По мнению других авторов, большинство не угрожающих жизни травм грудной клетки можно лечить консервативно [4, 20]. В достаточно давнем исследовании с участием 439 пациентов с боевыми ранениями грудной клетки, полученными во время Югославской войны, не было различий в легочной функции в конце наблюдения у пациентов, леченных консервативно или с помощью оперативных вмешательств [23].

## Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при боевой травме часто наблюдается поражение грудной клетки. Наиболее распространенными видами боевой травмы грудной клетки в этой группе пациентов были плевральный выпот, ушиб легкого и переломы ребер. Необходимо продолжение исследований по изучению боевых травм грудной клетки.

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

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

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Information about funding.** The study had no financial support.

## Литература / References

- Lurin I, Khoroshun E, Negoduiko V et al. Retrieval of ferromagnetic fragments from the lung using video-assisted thoracoscopic surgery and magnetic tool: a case report of combat patient injured in the war in Ukraine. *Int J Emerg Med* 2023;16(51). DOI: 10.1186/s12245-023-00527-8
- Lichtenberger JP, Kim AM, Fisher D et al. Imaging of Combat-Related Thoracic Trauma – Review of Penetrating Trauma. *Mil Med* 2018;183(3-4):e81-e88. DOI: 10.1093/milmed/usx034
- Hughes SM, Borders CW, Aden JK et al. Long-Term Outcomes of Thoracic Trauma in U.S. Service Members Involved in Combat Operations.

- Military Medicine* 2020;185(11-12):e2131-e2136. DOI: 10.1093/milmed/usaa165
4. Petricevic A, Ilic N, Bacic A et al. War injuries of the lungs. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(5):843-7. DOI: 10.1016/S1010-7940(97)01163-9
  5. Mohan P, Mohan R. Management of Warfare Chest Injuries. *Med J Armed Forces India* 2010;66(4):329-32. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80010-3
  6. Dogrul BN, Kiliccalan I, Asci ES, Peker SC. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chin J Traumatol* 2020;23(3):125-38. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003
  7. Ivey KM, White CE, Wallum TE et al. Thoracic injuries in US combat casualties: a 10-year review of Operation Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(Suppl.5):S514-519.
  8. Bastidas-Goyes A, Hincapie-Diaz G, Tuta-Quintero E, Rodriguez-Rojas S. Analysis of lung function in a Colombian military with a medical history of thoracic trauma. *Rev Med Hosp Gen Méx [online]* 2021;84(3):110-5. DOI: 10.24875/hgmx.21000005
  9. Keneally R, Szpisjak D. Thoracic trauma in Iraq and Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1292-7.
  10. Propper BW, Gifford SM, Calhoun JH, McNeil JD. Wartime thoracic injury: perspectives in modern warfare. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1032-5; discussion 1035-6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.014
  11. Scott TE, Kirkman E, Haque M et al. Primary blast lung injury – a review. *Br J Anaesth* 2017;118(3):311-6. DOI: 10.1093/bja/aew385
  12. Lichtenberger JP, Kim AM, Fisher D et al. Imaging of Combat-Related Thoracic Trauma – Blunt Trauma and Blast Lung Injury. *Mil Med* 2018;183(3-4):e89-e96. DOI: 10.1093/milmed/usx033
  13. Park PK, Cannon JW, Ye W et al. Incidence, risk factors, and mortality associated with acute respiratory distress syndrome in combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81(Suppl 2):S150-156.
  14. Chan CM, Shorr AF, Perkins JG. Factors associated with acute lung injury in combat casualties receiving massive blood transfusions: A retrospective analysis. *J Critical Care* 2012;27(419):e7-e14.
  15. Simon B, Ebert J, Bokhari F et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(5;Suppl.4):S351-361. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827019fd
  16. Sziklavari Z, Molnar TF. Blast injuries to the thorax. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl.2):S167-S171. DOI: 10.21037/jtd.2018.11.106
  17. Mansky R, Scher C. Thoracic trauma in military settings: a review of current practices and recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(2):227-33. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000694
  18. Mackenzie IMJ, Tunnicliffe B. Blast injuries to the lung: epidemiology and management. *Phil Trans R Soc* 2011;B366:295-299. DOI: 10.1098/rstb.2010.025
  19. De Lesquen H, Beranger F, Berbis J et al. Challenges in war-related thoracic injury faced by French military surgeons in Afghanistan (2009-2013). *Injury* 2016;47(9):1939-44. DOI: 10.1016/j.injury.2016.06.008
  20. Ulsan A, Tunca IE, Sanli M, Isik AF. Single center experience of war-related thoracic injuries in Syria. *Curr Thorac Surg* 2023;8(2):91-5.
  21. Abdoulaye MB, Ousseini A, Sani Rab, Sani Rach. Which Management for Gunshot Chest Wounds in a War Zone Hospital? Mediterranean BioMedical Journals. *Adv Thor Dis* 2021;(243). DOI: 10.15342/atd.2021.243
  22. Korol SO, Aslanian SA, Chelishvili AL et al. Clinical and instrumental features of diagnostics of combat surgical chest injury with tissue defects. *World Med Biol* 2023;85(3).
  23. Ilic N, Petricevic A, Tocilj J et al. Recovery of respiratory functional defects after war injuries to the chest. *Croat Med J* 1998;39(1):28-32.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тополянская Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Кошурников Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. рентгенологическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: koshurnikovds@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-7024-9560

**Антонова Елена Валерьевна** – врач-фтизиатр, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: antonovaev@zdrav.mos.ru

**Куржос Мария Николаевна** – врач-терапевт ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

**Пиларова Медина Халитовна** – врач-гериатр ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

**Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Лыткина Каринэ Арнольдовна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Мелконян Георгий Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ ГВВ №3, проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Поступила в редакцию: 18.08.2024

Поступила после рецензирования: 15.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Svetlana V. Topolyanskaya** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital No 3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Dmitriy S. Koshurnikov** – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No 3. E-mail: koshurnikovds@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-7024-9560

**Elena V. Antonova** – phthisiologist, War Veterans Hospital No 3. E-mail: antonovaev@zdrav.mos.ru

**Maria N. Kurzhos** – physician, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

**Medina Kh. Pilyarova** – geriatrician, War Veterans Hospital No 3. E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

**Svetlana A. Ratchina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Karine A. Lytkina** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, War Veterans Hospital No 3. E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Georgiy G. Melkonyan** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief doctor, War Veterans Hospital No 3, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Received: 18.08.2024

Revised: 15.10.2024

Accepted: 17.10.2024



Лекция

# Три составные части лекарственного препарата на основе $\beta$ -адреноблокатора: стратегия создания и эффективного клинического применения

А.С. Духанин✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉[daso3du@mail.ru](mailto:daso3du@mail.ru)

## Аннотация

Три определяющими составными частями препарата  $\beta$ -адреноблокатора являются фармакодинамические свойства действующего начала (фармакодинамика – ФД), фармакокинетические особенности (фармакокинетика – ФК), а также лекарственная форма (ЛФ). Препарат выбора  $\beta$ -адреноблокатора с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности отличаются: 1) высокая селективность к целевым  $\beta$ -адренорецепторам (преимущественно ФД, ФК); 2) высокая биодоступность и проникаемость гистогематических барьеров (ФК, ЛФ); 3) удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне (ФК, ЛФ); 4) кратность приема 1 раз в сутки (ФД, длительность комплексообразования с рецепторами; ФК, ЛФ); 5) минимизация фармакокинетических лекарственных взаимодействий (ФК); 6) отсутствие связи с приемом пищи (ФК). Клинико-фармакологические преимущества метопролола сукцината (Беталок® ЗОК) включают длительное действие, улучшенную переносимость, контроль за артериальным давлением в течение суток, менее выраженные побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия, удобство приема.

**Ключевые слова:** метопролола сукцинат, пролонгированная форма, бисопролол.

**Для цитирования:** Духанин А.С. Три составные части лекарственного препарата на основе  $\beta$ -адреноблокатора: стратегия создания и эффективного клинического применения. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 37–43. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00432

Lecture

# Three pharmacological blocks of a drug based on a $\beta$ -adrenergic blocker: a strategy for its creation and effective clinical use

Aleksandr S. Dukhanin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉[daso3du@mail.ru](mailto:daso3du@mail.ru)

## Abstract

The three defining blocks of a  $\beta$ -blocker drug are the pharmacodynamic properties of the active ingredient (PD), the pharmacokinetic features (PK), and the dosage form (DF). The drug of choice  $\beta$ -blocker with pronounced clinical efficacy and a favorable safety profile is distinguished by: 1) high selectivity for target  $\beta$ -adrenergic receptors (mainly PD, PK); 2) high bioavailability and permeability of histohematic barriers (PK, LF); 3) maintaining plasma concentrations in the therapeutic range (PK, LF); 4) frequency of administration once a day (PD, duration of complex formation with receptors; PK, LF); 5) minimization of pharmacokinetic drug interactions (PK); 6) no relationship with food intake (PK). The clinical and pharmacological advantages of metoprolol succinate (Betaloc® ZOK) include long-term action, improved tolerability, control of blood pressure during the day, less pronounced side effects and drug interactions, ease of administration.

**Keywords:** metoprolol succinate, prolonged form, bisoprolol.

**For citation:** Dukhanin A.S. Three pharmacological blocks of a drug based on a  $\beta$ -adrenergic blocker: a strategy for its creation and effective clinical use. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 37–43 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00432

Терапевтические эффекты препаратов  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) напрямую зависят от фармакологических свойств действующего начала – активной молекулы. В свою очередь, фармакологический профиль  $\beta$ -АБ представлен фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками.

С точки зрения фармакодинамики (ФД) задача активной молекулы – находить и избирательно связываться с  $\beta_1$ -адренорецепторами сердца и почек (on-target), другими словами – проявлять селективность, органотропность. Взаимодействие с другими подтипами  $\beta$ -адренорецепторов (off-target) либо с  $\beta_1$ -адренорецепторами

иной локализации (например, расположенными в центральной нервной системе, печени, скелетных мышцах, ответственными за метаболические эффекты) определяет риск побочных эффектов фармакотерапии кардиоселективных  $\beta$ -АБ.

К фармакодинамическим параметрам относятся сила связывания (аффинитет) с рецептором, скорость диссоциации комплекса  $\beta$ -АБ с целевым рецептором, концентрация участков связывания, их гетерогенность. Перечисленные показатели, задающие фармакодинамические свойства  $\beta$ -АБ, обычно оцениваются экспериментально in vitro, в доклинических исследованиях.

На пути создания  $\beta$ -АБ это только полдела, совершенная ФД – необходимое, но недостаточное требование к «идеальному» препарату.

Чтобы стать  $\beta$ -АБ с выраженной клинической эффективностью и хорошей переносимостью, должна быть реализована вторая, фармакокинетическая задача: активное вещество препарата должно быть в нужном месте, в нужное время и в нужной концентрации.

В задачи «правильной» фармакокинетики (ФК) действующего начала входят достижение места действия (on-target  $\beta_1$ -адренорецепторы) и поддержание плазменных концентраций  $\beta$ -АБ в терапевтическом диапазоне. Оценить ФК можно только в условиях целого организма, *in vivo*, в клинических исследованиях. К основным фармакокинетическим параметрам относятся максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), время наступления  $C_{max}$ , площадь под фармакокинетической кривой (area under curve – AUC), биодоступность, период полувыведения; детекция и мониторинг приведенных показателей – одна из задач клинической фармакологии.

Как связаны между собой ФК и ФД  $\beta$ -АБ? С одной стороны, превышение верхней границы терапевтического диапазона концентраций в плазме крови (ФК) снижает рецепторную селективность активной молекулы, ее органотропные свойства (ФД). С другой – выход из терапевтического окна путем «проваливания» нижней границы (ФК) приводит к ускользанию клинического эффекта вследствие недостаточной оккупации целевых  $\beta$ -адренорецепторов (ФД).

Время случайных находок прошло, при разработке  $\beta$ -АБ, применяемых в современной клинической практике, использован научный подход – рациональный дизайн лекарственных препаратов (rational drug design – RDD) [1]. Изменяя химическую структуру активной молекулы, ее физико-химические свойства (липофильность/гидрофильность, полярность, число акцепторов и доноров водородной связи) удается задать ФД и управлять ФК  $\beta$ -АБ.

В связи с этим важное значение приобретает лекарственная форма (ЛФ) – третья составная часть лекарственного препарата, характеризующая его индивидуальные уникальные свойства (рис. 1).

Разновидности ЛФ кардиоселективных  $\beta$ -АБ включают препараты с быстрым высвобождением, препараты с модифицированным, замедленным или пролонгированным высвобождением, препараты с кинетикой нулевого порядка (zero order kinetics – ZOK), пероральные осмотические системы (oral osmotic system – OROS) и др.

Подведем первые итоги и сформулируем, что отличает препарат выбора  $\beta$ -АБ с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности с точки зрения экспериментальной и клинической фармакологии [2]:

- высокая селективность к целевым  $\beta$ -адренорецепторам (преимущественно ФД, ФК);
- высокая биодоступность и проникаемость гистогематических барьеров (ФК, ЛФ);

Рис. 1. Три составных части лекарственного препарата  $\beta$ -АБ.  
Fig. 1. Three components of a  $\beta$ -blocker (BB) drug.

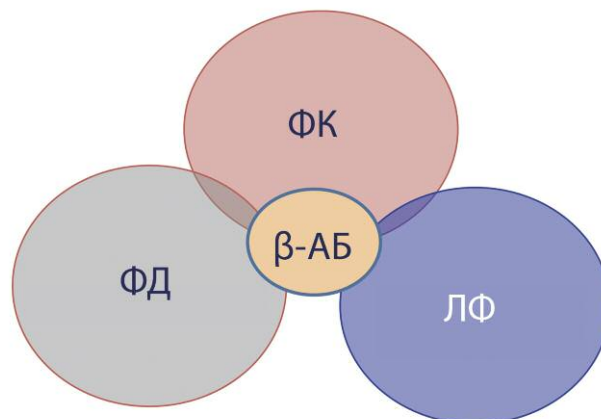
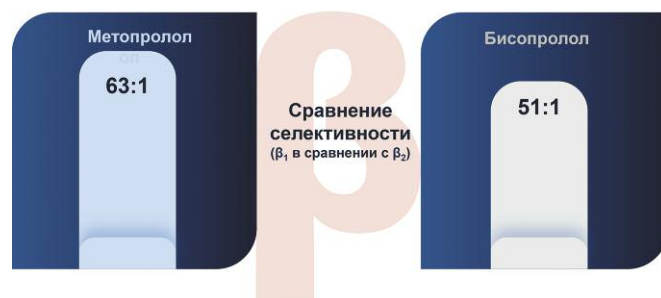


Рис. 2. Классификация  $\beta$ -АБ на основе рецепторной селективности [3].  
Fig. 2. Classification of BBs based on receptor selectivity [3].

Селективные	Неселективные
• Атенолол	• Карведилол*
• Ацебутолол	• Надолол
• Бетаксоллол	• Пиндолол
• Бисопролол	• Пропранолол
• Метопролол	• Соталол
• Небиволол	• Тимолол

\*Блокирует также  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

Рис. 3. Индекс рецепторной селективности  $\beta_1/\beta_2$  метопролола в сравнении с бисопрололом [4].  
Fig. 3. Receptor selectivity index  $\beta_1/\beta_2$ ; metoprolol vs. bisoprolol [4].



- удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне (ФК, ЛФ);
- кратность приема 1 раз в сутки (ФД, длительность комплексообразования с рецепторами; ФК, ЛФ);
- минимизация нежелательных фармакокинетических лекарственных взаимодействий (ФК);
- отсутствие связи с приемом пищи (ФК).

Последовательно, согласно перечисленным позициям, приведем краткую сравнительную характеристику наиболее часто назначаемых препаратов  $\beta$ -АБ.

Данные о рецепторной селективности  $\beta$ -АБ суммированы на рис. 2.

Метопролол по сравнению с бисопрололом демонстрирует более высокий индекс селективности к  $\beta_1$ -адренорецепторам (рис. 3).

Таблица 1. Сравнительные липофильные свойства  $\beta$ -АБ [3]Table 1. Comparison of the  $\beta$ B lipophilicity [3]

Липофильные	Пропранолол Метопролол Бетаксолол Небиволол Карведилол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое и полное всасывание</li> <li>Проникают через гематоэнцефалический барьер</li> <li>Высокий метаболизм первого прохождения через печень</li> <li>Интенсивный метаболизм в печени</li> <li>Большое распределение в тканях</li> </ul>
Гидрофильные	Атенолол Соталол Надолол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сложное и неполное всасывание в желудочно-кишечном тракте</li> <li>Низкое связывание с белками плазмы</li> <li>Не метаболизируются в печени</li> <li>Преимущественно ренальное выделение</li> </ul>
Гидро-, липофильные (амфифильные)	Бисопролол Пиндолол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое и полное всасывание</li> <li>50% метаболизируется в печени</li> <li>50% в неизменном виде выводится почками</li> </ul>

Таблица 2. Сравнительная зависимость выраженности кардиопротективного эффекта и липофильности  $\beta$ -АБ по данным клинических исследований [5, 6]Table 2. Comparative ratio of the  $\beta$ B cardioprotective effect strength and lipophilicity based on the clinical trial data [5, 6]

Препарат	Липофильность	Исследование	Препарат	Кардиопротективный эффект
Атенолол	Низкая	Coore and Warrender	Атенолол	Отсутствует
Бисопролол	Низкая	HAPPY	Атенолол	Отсутствует
Окспренолол	Умеренная	IPPPSH	Окспренолол	Не установлен
Тимолол	Умеренная	MRC	Пропранолол	Имеется
Пропранолол	Высокая	MRC-Elderly	Атенолол	Отсутствует
Метопролол	Умеренная	MAPHY	Метопролол	Имеется

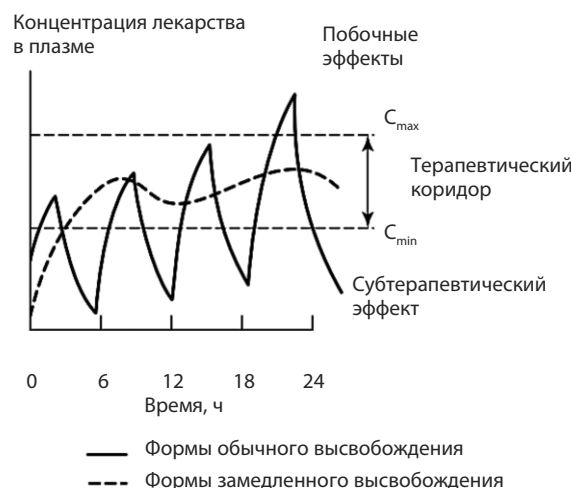
По степени растворимости  $\beta$ -АБ в липидах выделяют липофильные  $\beta$ -АБ (метопролол, бетаксолол, карведилол), гидрофильные  $\beta$ -АБ (атенолол, соталол, надолол) и амфифильные (бисопролол, целипролол, пиндолол), которые растворимы как в липидах, так и в воде (табл. 1). Липофильные  $\beta$ -АБ отличаются быстрым и полным всасыванием, так как в отсутствие специфических мембранных переносчиков в апикальной мембране энтероцитов главным драйвером абсорбции выступает высокая проницаемость бислойных плазматических мембран для гидрофобных молекул. Для  $\beta$ -АБ из этой группы свойственен значительный «метаболизм первого прохождения через печень», а также проникновение через гематоэнцефалический барьер. Констатируя интенсивный метаболизм в печени, принципиально важно различать преимущественный путь печеночного метаболизма при участии цитохромов системы СYP-450 или неокислительный путь метаболизма, в котором задействованы преимущественно механизмы конъюгации, в том числе внепеченочной локализации (почки, жировая ткань).

Липофильность  $\beta$ -АБ также может иметь взаимосвязь с долгосрочным кардиопротективным эффектом (табл. 2).

Удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне зависит от выбора ЛФ  $\beta$ -АБ. Для ФК пероральных ЛФ с замедленным высвобождением присуще формирование постоянной плазменной концентрации в течение длительного периода времени. На рис. 4 представлен идеальный фармакокинетический профиль

Рис. 4. Схематическое представление кривых концентрация–время для ЛФ с замедленным высвобождением и обычной ЛФ при приеме 4 раза в сутки [7].

Fig. 4. Schematic representation of the concentration–time curves for the delayed-release dosage form and the standard dosage form taken 4 times a day.  $C_{max}$  – maximum therapeutic concentration,  $C_{min}$  – minimum therapeutic concentration [7].



ЛФ с замедленным высвобождением, который образует плато в диапазоне терапевтического коридора/окна, тогда как ЛФ с обычным высвобождением вызывает значительные колебания концентрации с возможным снижением в субтерапевтическую зону или развитием токсической концентрации [7]. Главными фармакокинетическими параметрами, специфическими для ЛФ с замед-

Рис. 5. Строение таблетки/капсулы с системой множественных пеллет [7].  
Fig. 5. Structure of a pill/capsule with the multiple unit pellet system [7].

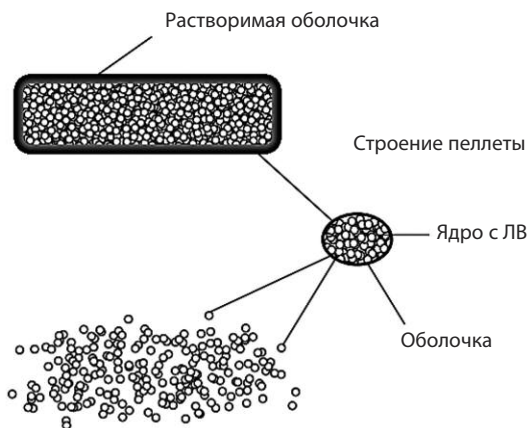


Рис. 6. Строение таблетки Беталок® ЗОК [8, 9].  
Fig. 6. Betaloc® ZOK pill structure [8, 9].

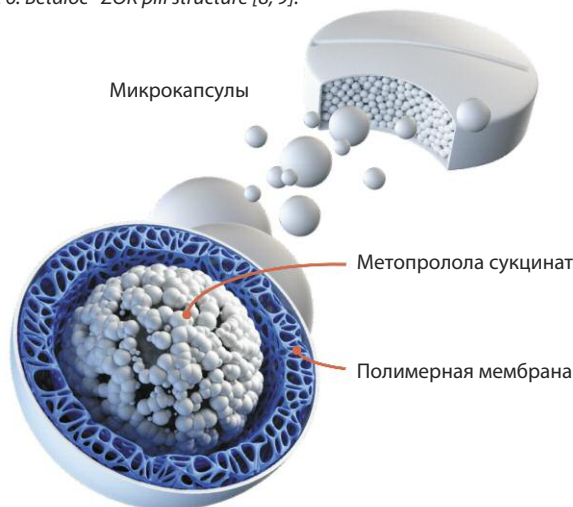
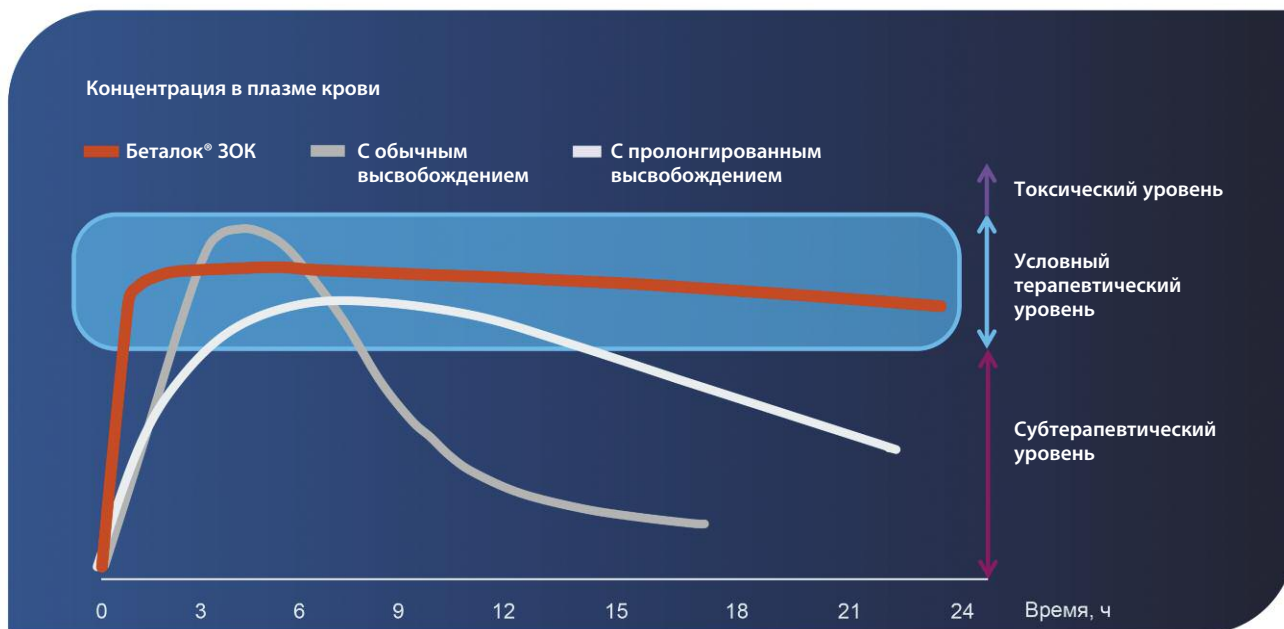


Рис. 7. Беталок® ЗОК – селективный β-АБ с замедленным контролируемым высвобождением метопролола [10, 11].  
Fig. 7. Betaloc® ZOK, a selective BB with the delayed controlled metoprolol release [10, 11].



ленным высвобождением, являются: время плато – время, в течение которого плазменная концентрация превышает 75% от  $C_{max}$ ; остаточная концентрация в конце интервала дозирования (в % от  $C_{max}$ ), флюктуации между  $C_{max}$  и минимальной концентрацией ( $C_{min}$ ).

Пролонгированное (замедленное) высвобождение активных молекул эффективно обеспечивается системой множественных микрогранул (пеллет), которые размещены в матриксе или заключены в таблетку или капсулу (рис. 5).

Пеллеты – это частицы лекарственного вещества (ЛВ) малого размера (микрогранулы, микросферы, мини-таблетки и др.). Каждая пеллета содержит ядро с ЛВ, покрытое полимерной оболочкой или многослойной оболочкой из растворимых и нерастворимых полимеров, контролирующих скорость высвобождения ЛВ. После поступления в желудок ЛФ распадается

на пеллеты, которые свободно проходят через привратник и распределяются в желудочно-кишечном тракте; высвобождение ЛВ через мембрану пеллеты происходит с постоянной скоростью, создавая кинетику нулевого порядка (ЗОК). Использование ЛФ с пролонгированным высвобождением способствует уменьшению частоты приема лекарственного средства до 1 раза в сутки, что повышает приверженность пациентов и клиническую эффективность фармакотерапии, улучшает ее переносимость.

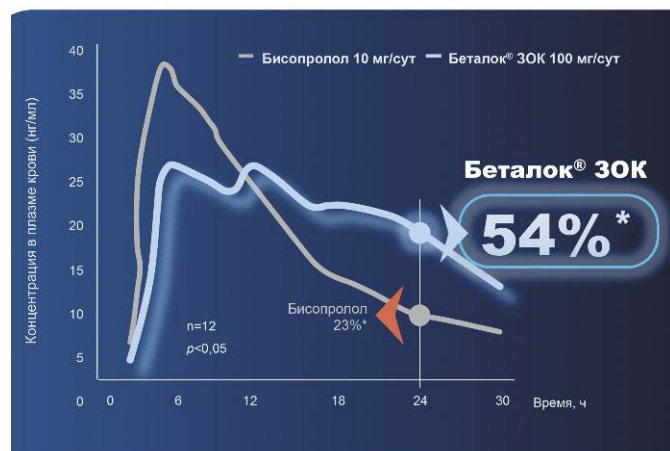
Примером технологичной ЛФ для β-АБ служит препарат Беталок® ЗОК – таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой (рис. 6).

Другой особенностью препарата Беталок® ЗОК является использование в качестве активной фармацевтической субстанции соли метопролола в виде сукцината, для которой свойственна сравнительно низкая



Рис. 8. Зависимость концентрации активного начала препарата  $\beta$ -АБ от времени.

Fig. 8. BB active ingredient concentration as a function of time.



\*Концентрация от  $C_{max}$  через 24 ч после приема препарата.

скорость диссоциации (по отношению к метопролола тартрату). В результате обеспечиваются постоянная скорость высвобождения активного вещества метопролола в течение 20 ч, устойчивый клинический эффект в течение более чем 24 ч.

Следовательно, препарат Беталок® ЗОК реализует одновременно два вида фармацевтических технологий, что лежит в основе его уникального фармакокинетического профиля, отвечающего задачам препаратов выбора  $\beta$ -АБ с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Постоянство концентрации метопролола в плазме крови в течение суток позволяет избежать негативного влияния, вызванного спадами и подъемами (рис. 7). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата.

Рассмотрим, каким образом фармакологические преимущества метопролола сукцината в составе таблетки Беталок® ЗОК переходят в терапевтические преимуще-

ства препарата Беталок® ЗОК в сравнении с бисопрололом.

Беталок® ЗОК превосходит бисопролол в поддержании  $C_{max}$  действующего вещества в течение суток (рис. 8) [12]. Через 24 ч после приема препарата Беталок® ЗОК концентрация метопролола составляет 54% от  $C_{max}$ .

Беталок® ЗОК превосходит бисопролол в контроле систолического артериального давления в утренние часы (рис. 9) [13].

Метопролол метаболизируется CYP450 2D6 [14], в то время как в метаболизме бисопролола участвует CYP450 3A4 [15]. Учитывая, что около 50% всех ЛВ метаболизируется изоферментом CYP450 3A4, путь метаболизма метопролола, в который не вовлечен CYP450 3A4, позволяет снизить риск межлекарственных взаимодействий.

Примеры лекарственных средств, которые метаболизируются CYP450 3A4: бисопролол, дилтиазем, амлодипин, аторвастатин [16].

Еще одним примером возможного межлекарственного взаимодействия служит нежелательное взаимодействие  $\beta$ -АБ с дигоксином [17]. В отличие от метопролола, применение бисопролола в комбинации с дигоксином оказывало влияние на направленный транспорт дигоксина (рис. 10).

По сравнению с бисопрололом метопролола сукцинат (Беталок® ЗОК) имеет ряд преимуществ:

- Постоянство концентрации метопролола в плазме крови более 24 ч и отсутствие выраженных пиковых плазменных уровней. Ранее выполненные исследования показали, что при сравнении препаратов Беталок® ЗОК в дозе 100 мг и бисопролол в дозе 10 мг концентрация препарата в плазме, наблюдаемая через 24 ч после приема, в группе препарата Беталок® ЗОК по-прежнему сохранялась на уровне 54% от значения  $C_{max}$ , а в группе бисопролола составляла лишь 23% от  $C_{max}$ . Кроме того, Беталок® ЗОК в дозе 100 мг обеспечивал более стойкие уровни концентрации действующего вещества в плазме крови [10, 12].

Рис. 9. Исследование с применением моделирования на данных 266 пациентов уровня АД в утренние часы на фоне приема препарата Беталок® ЗОК и бисопролола.

Fig. 9. Assessment of morning BP against the background of taking Betalok® ZOK and bisoprolol using the model based on the data of 266 patients.

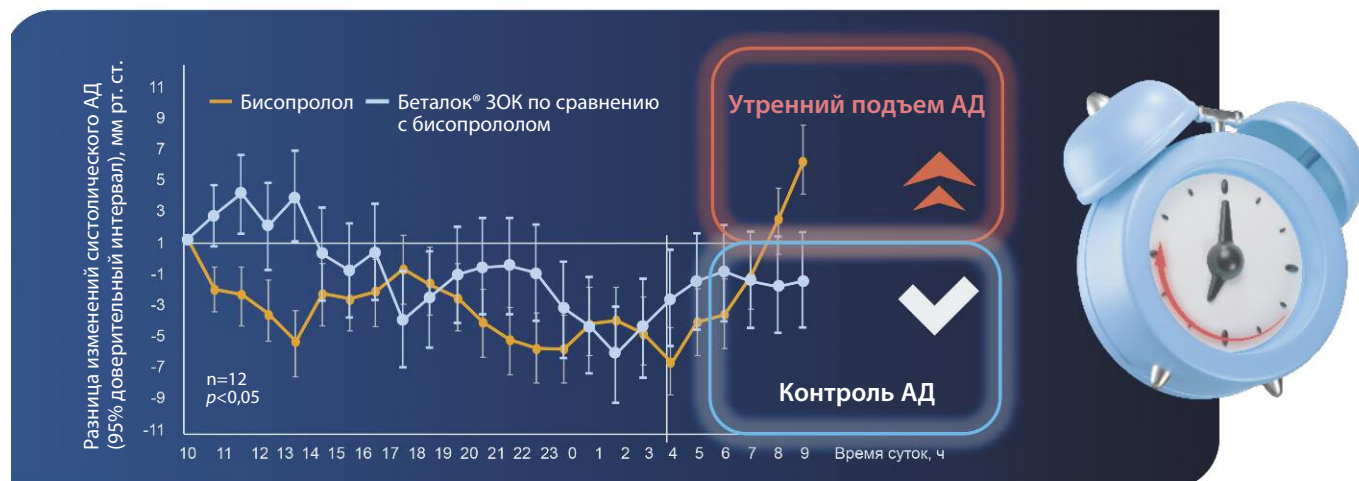
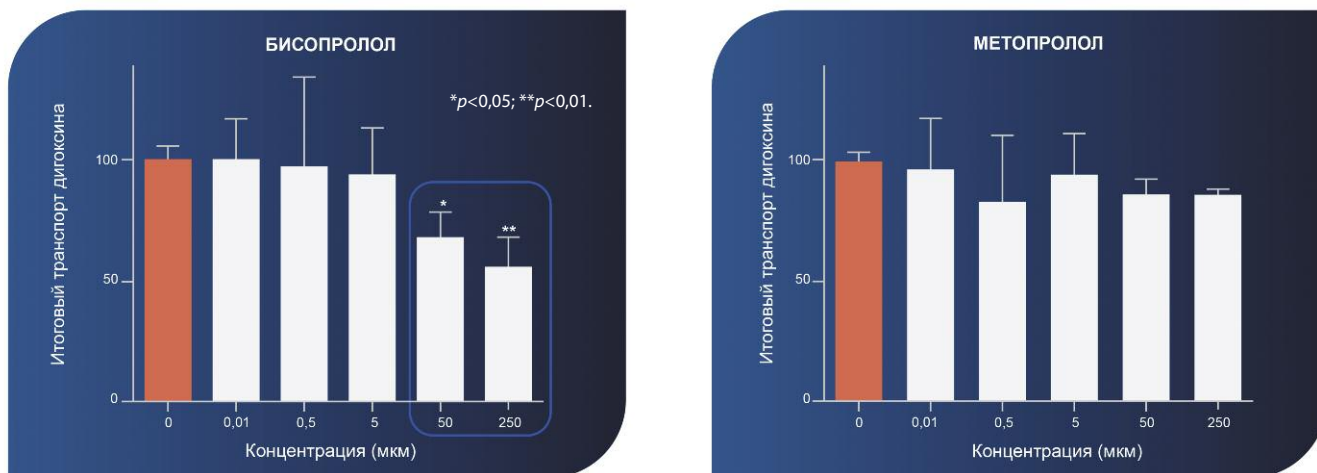


Рис. 10. Трансмембранный перенос дигоксина в присутствии бисопролола и метопролола.  
Fig. 10. Transmembrane transport of digoxin in the presence of bisoprolol and metoprolol.



- Высокая селективность к рецепторам  $\beta_1$  и контролируемое высвобождение нулевого порядка [4].
- Менее выраженные лекарственные взаимодействия, поскольку препарат не метаболизируется ферментом CYP450 3A4 [14, 16].

Выбор между препаратами Беталок® ЗОК и бисопролол зависит от индивидуальных потребностей пациента, переносимости, наличия побочных эффектов и других факторов, таких как сопутствующие заболевания и прием других лекарств.

Обсудим выбор  $\beta$ -АБ для конкретной клинической ситуации, обратившись к клиническому практическому руководству KDIGO (Улучшение глобальных результатов при заболеваниях почек) по контролю АД у пациентов с хронической болезнью почек [18].

У пациентов с хронической болезнью почек накопление  $\beta$ -АБ или их активных метаболитов может об-

острить побочные эффекты, зависящие от концентрации препаратов, например брадиаритмии. Такое накопление препарата имеет место при применении атенолола и бисопролола, но не при применении карведилола, пропранолола или метопролола. Бисопролол метаболизируется в печени и почках [19], в то время как метопролол не метаболизируется в почках [20]. При применении метопролола у пациентов с нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы [20], а при применении бисопролола у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг [19].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Mandal S, Moudgil M, Mandal SK. Rational drug design. *Eur J Pharmacol* 2009;625(1-3):90-100.
- Аникин Г.С., Чернова И.М., Винокуров В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения метопролола. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):80-3.  
Anikin G.S., Chernova I.M., Vinokurov V.G. Clinical and pharmacological aspects of metoprolol use. *Systemic hypertension*. 2013;10(4):80-3 (in Russian).
- Полосьянц ОБ. Бета-адреноблокаторы – классика фармакологии в лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2009;17(8):595-9.  
Polosyants OB. Beta-blockers – pharmacological classics in the treatment of arterial hypertension. *RMJ*. 2009;17(8):595-9 (in Russian).
- Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S et al. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(2):151-9.
- Vazroon AA, Alrashidi NF. Bisoprolol. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551623/>
- Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):15J-19J.
- Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2. *Лечебное дело*. 2009;3:18-26.
- Leonova M.V. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms. Part 2. *General Medicine*. 2009;3:18-26 (in Russian).
- Общая характеристика лекарственного препарата Беталок® ЗОК (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(002842)-(РГ-РУ) от 24.07.2023. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01> (дата обращения: 18.04.2024)  
General characteristics of the medicinal product Betaloc® ZOK (extended-release film-coated tablets, 25 mg, 50 mg, 100 mg). Registration certificate LP-No. (002842)-(RG-RU) dated 07/24/2023. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01> (accessed 18.04.2024) (in Russian).
- Wikstrand J. Achieving optimal beta1-blockade with metoprolol CR/Zok. *Basic Res Cardiol* 2000;95(Suppl.1):146-51.
- Sandberg A, Abrahamsson B, Regårdh CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990;30(S2):S2-16.
- Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.  
Clinical Pharmacology. Edited by V.G. Kukes. Textbook for Universities. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).

12. Deroubaix X, Lins RL, Lens S et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol normal release tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):61-70.
13. Jansson SO, Malm AE, Lundström T. In Silico comparison between metoprolol succinate and bisoprolol on 24-hour systolic blood pressures. *Drugs R D* 2014;14(4):325-32.
14. Werner U, Werner D, Rau T et al. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(2):130-7.
15. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(5):713-20.
16. Paine MF, Criss AB, Watkins PB. Two major grapefruit juice components differ in time to onset of intestinal CYP3A4 inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(3):1151-60.
17. Bachmakov I, Werner U, Endress B et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(3):273-82.
18. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>. Published December 2012 (accessed 01.03.2021)
19. Bisoprolol fumarate tablets [summary of product characteristics]. North Harrow, Middlesex: Accord UK Ltd, 2020.
20. Metoprolol succinate extended-release tablets [prescribing information]. Princeton, NJ: Aralez Pharmaceuticals US Inc.; 2016.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Духанин Александр Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева, вед. науч. сотр. НИЛ молекулярной фармакологии Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [dasozdu@mail.ru](mailto:dasozdu@mail.ru); ORCID: 0000-0003-2433-7727

Поступила в редакцию: 16.09.2024

Поступила после рецензирования: 26.09.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Aleksandr S. Dukhanin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [dasozdu@mail.ru](mailto:dasozdu@mail.ru); ORCID: 0000-0003-2433-7727

Received: 16.09.2024

Revised: 26.09.2024

Accepted: 03.10.2024



# Эффективность терапии современными статинами (клинический случай)

А.Л. Лущик<sup>✉1</sup>, О.А. Землянухина<sup>2</sup>, О.А. Панина<sup>3</sup>, И.А. Фирсова<sup>4</sup>, В.Н. Калаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4», Воронеж, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

<sup>4</sup> АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия

✉lushchik.arina@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Анализ регрессии атеросклеротических бляшек в сонных артериях на примере конкретного клинического случая; обоснование необходимости приема статинов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышение продолжительности и качества жизни.

**Материалы и методы.** Аппарат для ультразвуковой диагностики экспертного класса Phillips Affiniti 70 с использованием линейного датчика L12-3 с расширенным рабочим частотным диапазоном 3–12 МГц для исследования сосудов. Проанализированы ультразвуковые дуплексные сканирования сонных артерий пациентки, история болезни новой коронавирусной инфекции, заключения специалистов и результаты липидограммы в течение 1,5 года в динамике.

**Результаты.** Подведена доказательная база в необходимости приема статинов в группе высокого и очень высокого риска ССЗ пациентов. На примере одного конкретного случая показан пример значительного регресса атеросклеротической бляшки вплоть до утолщения комплекса интима–медиа в связи с длительной приверженностью терапии пациентки, тесным сотрудничеством с лечащим врачом.

**Заключение.** ССЗ – одна из ведущих причин смертности в мире и Российской Федерации. Наше исследование подчеркнуло, что статины являются «золотым стандартом» в снижении уровня гиперхолестеринемии, изменения морфологического состава атеромы – укрепления ее фиброзной оболочки и повышения устойчивости к разрыву, уменьшения ее объема, регресса стенозов в сонных артериях и в конечном итоге – снижении смертности. Все сказанное подтверждает актуальность нашего исследования.

**Ключевые слова:** статины, розувастатин, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклеротическая бляшка, нестабильная бляшка, атеросклероз.

**Для цитирования:** Лущик А.Л., Землянухина О.А., Панина О.А., Фирсова И.А., Калаев В.Н. Эффективность терапии современными статинами (клинический случай). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 44–48. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00515

## Effectiveness of modern statin therapy (clinical case)

Arina L. Lushchik<sup>✉1</sup>, Olga A. Zemlianukhina<sup>2</sup>, Olga A. Panina<sup>3</sup>, Irina A. Firsova<sup>4</sup>, Vladislav N. Kalaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voronezh City Clinical Polyclinic No. 4, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh State University, Voronezh, Russia;

<sup>3</sup> Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

<sup>4</sup> Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Voronezh, Russia

✉lushchik.arina@mail.ru

## Abstract

**Aim.** The study is intended to research the regression of atherosclerotic plaques in carotid arteries based on the example of a specific clinical case, to justify the need to take statins to prevent cardiovascular diseases, and to increase life duration and quality.

**Materials and methods.** Phillips Affiniti 70 Expert Grade Ultrasonic Diagnostic Apparatus using a linear L12-3 sensor with an extended operating frequency range of 3–12 MHz for vascular examination. Ultrasound duplex scans of the patient's carotid arteries, the medical history of a new coronavirus infection, the conclusions of specialists and the results of a lipidogram over 1.5 years over time were analyzed.

**Results.** The results of these research show an urgent need to take statins by patients in the group of high and very high risk of cardiovascular diseases. Significant regression of atherosclerotic plaque up to the thickening of the intima-media complex due to long-term adherence to the patient's therapy and close cooperation with the treating physician is shown on the example of one specific case.

**Conclusion.** Cardiovascular diseases are one of the leading causes of death in the world. Our study emphasizes that statins are the "gold standard" in reducing the level of hypercholesterolemia as they change the morphological composition of atheroma and strengthen its fibrous membrane. They also increase resistance to rupture by reducing its volume, along with regressing stenoses in the carotid arteries and finely decrease mortality. All said above, confirms the relevance of our study. In this regard, the purpose of our work is to prove the regression in the lumen of carotid artery stenosis.

**Keywords:** statins, rosuvastatin, cardiovascular diseases, atherosclerotic plaque, unstable plaque, atherosclerosis.

**For citation:** Lushchik A.L., Zemlianukhina O.A., Panina O.A., Firsova I.A., Kalaev V.N. Effectiveness of modern statin therapy (clinical case). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 44–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00515

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе в Российской Федерации [1–3]. По данным регистров, инсульт в России ежегодно происходит более чем у 450 тыс. человек. И надо заметить,

что смертность от инсульта в РФ значительно выше, чем в странах Европы и Северной Америки [4].

Атеросклероз – системное мультифокальное заболевание, поражающее коронарные, каротидные и периферические артерии [2]. Атеросклеротическое пораже-

ние экстракраниальных отделов сонных артерий (СА) является одной из основных причин ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак [5]. По данным авторов, 80% от общего числа инсультов – это ишемические инсульты, и около 20% из них вызваны преимущественным поражением внутренних СА [6]. Важнейшим фактором риска развития ССЗ является гиперхолестеринемия, а именно повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [1]. Субэндотелиальная задержка липопротеинов вызывает слабую воспалительную реакцию и эндотелиальную дисфункцию, в результате которых макрофаги вместе с липидами образуют ядро атеросклеротической бляшки. В составе атеросклеротической бляшки имеется фиброзный колпачок, который выполняет миссию отделения тромбогенного материала в липидном ядре от кровеносного русла [2]. Формирование нестабильной бляшки является причиной манифестации сосудистых катастроф [2, 6, 7]. Истончение фиброзного колпачка, наличие лейкоцитарной инфильтрации, кальцификации, выраженное липидное ядро, изъязвления, кровоизлияния, образование пристеночных тромбов и в целом гетерогенная структура бляшки – морфологические признаки, так называемый «фенотип» нестабильной атеросклеротической бляшки [7–9]. И напротив, толстая гладкая фиброзная оболочка без признаков разрыва, гомогенная структура, гиперэхогенная – маркеры стабильной атеросклеротической бляшки [7].

Известно, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП), напротив, оказывают протективное действие в отношении развития атеросклероза [10]. Согласно научным данным, особое внимание должно уделяться геномному секвенированию для раннего выявления предрасположенности к гиперлипидемии и примордиальной профилактики, т.е. развития с детского возраста приверженности к здоровому образу жизни [11]. В настоящее время созданы препараты, которые снижают уровень ЛПНП гораздо больше, чем любая самая строгая диета или другое немедикаментозное лечение. В 1970-е годы прогремело поистине революционное открытие – на арену вышли новые ингибиторы синтеза холестерина [12, 13]. Они воздействуют на него, уменьшая синтез в печени за счет конкурентного ингибирования ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза холестерина [1]. Статины изменяют состав атеросклеротической бляшки, укрепляют фиброзную оболочку, тем самым снижая липидный пул, уменьшая хроническое воспаление и повышая устойчивость к разрыву [2].

Эффективность терапии статинами может быть оценена двумя способами – лабораторным (снижение уровня ЛПНП от исходного) и инструментальным (используется метод ультразвукового дуплексного сканирования, где наблюдают динамику толщины комплекса интима–медиа – КИМ, объема и структуры бляшек, ее регресса в ряде случаев) [6, 8]. Во всем мире было проведено множество исследований действия статинов. Вот примеры некоторых из них:

- ASTEROID – влияние терапии розувастатином на стенозы коронарных артерий, среди 350 человек у 64% произошла регрессия бляшек [1, 2];
- ORION – получены результаты по уменьшению количества нестабильных атеросклеротических бляшек в СА среди 443 пациентов [8];
- ACAPS – регрессия атером среди 919 испытуемых с начальным бессимптомным атеросклерозом в СА [8];
- METEOR – значительное снижение толщины КИМ в СА в сравнении с данными группы плацебо [1].

В нашей статье мы описываем влияние действия препарата розувастатин, одного из самых изученных и эффективных в отношении снижения ЛПНП. Это синтетический статин IV поколения, широко используемый в клинической практике врача с начала 2000 годов [14]. Розувастатин – гидрофильный (а не липофильный) статин с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью – практически весь выводится в неизменном виде [15]. Характеризуется хорошей переносимостью. В обществе бытует мнение о непереносимости статинов, что является серьезным препятствием для назначения адекватной терапии. На самом деле реальная непереносимость препаратов встречается редко (чрезвычайно редко – статинассоциируемые миопатии: 23 случая на 1 млн пациентов) [16]. Кроме того, снижение ЛПНП на каждые 1 ммоль/л уменьшает риск ССЗ на 20% [13].

Существенное значение имеет коморбидность пациента, т.е. сопутствующие гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гипер- и дислипидемия [9]. Пациенты со стенозами СА >50% должны быть стратифицированы как лица очень высокого риска ССЗ без оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых катастроф с целевым уровнем ЛПНП <1,4 ммоль/л [5]. Клинический случай, приведенный ниже, наглядно демонстрирует эффективность применения розувастатина у пациентки с множеством хронических заболеваний с выраженным стенозом СА.

### Клинический случай

Пациентка А. 70 лет наблюдалась у невролога в поликлинике по месту жительства. Из анамнеза известно, что в декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19, находилась на стационарном лечении в БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1». Были проявления симптомов «цитокинового шторма», переведена на неинвазивную вентиляцию легких, компьютерная томография органов грудной клетки – 3-я степень поражения. В лечении применялись иммуномодулирующий препарат тоцилизумаб, а также Артлегия, непосредственно блокирующая интерлейкин-6 [17]. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Впоследствии по направлению из поликлиники по месту жительства в 2022 г. приглашена на диспансеризацию в Центр диагностики постковидных осложнений на базе АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр». На амбулаторном этапе предъявляла

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови за период с 2022 по 2023 г.  
Table 1. Dynamic changes in blood biochemistry test indicators in the years 2022–2023

Показатели	Референсный интервал	Даты исследования		
		ноябрь 2022 г.	март 2023 г.	июнь 2023 г.
Общий холестерин, ммоль/л	2,2–5,18	5,38	5,12	4,26
ЛПНП, ммоль/л	0–2,6	3,01	2,77	2,32
ЛПВП, ммоль/л	1,03–2,5	1,55	1,42	1,55
Триглицериды, ммоль/л	0,11–2,3	1,9	1,59	1,84
Индекс атерогенности	0–3	2,47	2,61	1,75
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,66	5,51	5,76
С-реактивный белок, мг/л	0,01–5	1,1	0,8	

Рис. 1. УЗДС БЦА от 24.11.2022.

Fig. 1. Duplex ultrasound scan of brachiocephalic arteries dated 24.11.2022



жалобы на головные боли диффузного характера, головокружение, шум в ушах, одышку, бессонницу, скачки артериального давления.

Неврологический статус при первичном обращении: сознание ясное. Астенизирована, тревожна. Зрачки  $d=s$ , движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция сохранена. Горизонтальный установочный нистагм при взгляде в стороны. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы  $D=S$ , умеренные. Патологические стопные знаки не вызываются. Парезов нет. Мышечный тонус сохранен. Чувствительных нарушений нет. В позе Ромберга отмечается пошатывание. Координаторные пробы выполняет с промахиванием с двух сторон. Функцию тазовых органов контролирует.

Заключение невролога: цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия 1-й степени с инсомнией, вестибуло-атактическими нарушениями, выраженной церебральной астенией. Церебральный атеросклероз.

Заключение пульмонолога: бронхиальная астма смешанного генеза средней тяжести, частично контролируемая. Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции в декабре 2020 г. Поствоспалительный пневмофиброз. Дыхательная недостаточность 0 ( $SpO_2$  96%). Поливалентная аллергия.

Заключение кардиолога: гипертоническая болезнь 2-й степени, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; целевые цифры артериального

Рис. 2. УЗДС БЦА от 14.06.2023.

Fig. 2. Duplex ultrasound scan of brachiocephalic arteries dated 14.06.2023.



давления менее 120/80 мм рт. ст. Кардиомиопатия смешанного генеза. Незначительная митральная регургитация. Дислипидемия. Н1. ФК2.

Неврологом была направлена на ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА).

Результат от 24.11.2022: в проксимальном сегменте правой внутренней СА по задней стенке визуализируется пролонгированная локальная гетерогенная по структуре преимущественно гипоехогенная атеросклеротическая бляшка размером 14,5×3,9 мм, стенозирующая просвет сосуда на 50–55% по диаметру (рис. 1).

Надо заметить, что пациентка с 2013 г., более 10 лет к настоящему моменту, принимала препарат аторвастатин в дозе 10 мг постоянно.

С результатом УЗДС БЦА была направлена к ангиохирургу. Заключение: атеросклероз аорты и БЦА. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения I стадии. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Рекомендовано динамическое наблюдение, предложено перейти с аторвастатина на розувастатин в той же дозировке 10 мг (1 таблетка 1 раз в день длительно). Изменения показателей липидограммы представлены в таблице.

Как видно из таблицы, наблюдался регресс уровня ЛПНП до нормы. Отмечалась также положительная динамика в клинической картине заболевания: уменьшилась интенсивность головокружения, реже стали беспокоить головные боли, снизилась тревожность.

Рис. 3. УЗДС БЦА от 30.05.2024.

Fig. 3. Duplex ultrasound scan of brachiocephalic arteries dated 30.05.2024.



Контроль УЗДС БЦА от 14.06.2023: в проксимальном сегменте правой внутренней СА по задней стенке визуализируется локальная гетерогенная по эхоструктуре атеросклеротическая бляшка размером 5,2×1,5 мм, стенозирующая просвет сосуда на 20–25% по диаметру (рис. 2).

Контроль УЗДС БЦА от 30.05.2024: в проксимальном сегменте правой внутренней СА КИМ утолщен до 1,15 мм (рис. 3).

## Литература / References

- Карпов Ю.А. Роль статиновой терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):17-27. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-17-27  
Karpov Yu.A. The role of statin therapy in the prevention of cardiovascular diseases in real clinical practice. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):17-27. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-17-27 (in Russian).
- Чаулин А.М., Ваньков В.А., Григорьева Ю.В. Современные представления о влиянии статинов на атеросклеротическую бляшку. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(4):39. DOI: 10.17513/spno.31789  
Chaulin A.M., Vankov V.A., Grigorieva Yu.V. Modern concepts of the effect of statins on atherosclerotic plaque. *Modern problems of science and education*. 2022;(4):39. DOI: 10.17513/spno.31789 (in Russian).
- Гоголашвили Н.Г. Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):119-26. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5485  
Gogolashvili N.G. Statin therapy in moderate intensity mode. Efficacy and safety issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):119-26. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5485 (in Russian).
- Аннушкин В.А. Церебральный атеросклероз: клинико-биомаркерный профиль. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2023.  
Annushkin V.A. Cerebral atherosclerosis: clinical and biomarker profile. Moscow, 2023 (in Russian).
- Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Юнишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):76-85. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284  
Chernyavskiy M.A., Irtyuga O.B., Yunishevskiy S.N., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of patients with carotid artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):76-85. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284 (in Russian).
- Юсупов Р.Ю., Михайличенко В.Ю., Бондаренко Н.Н., Самарин С.А. Морфологические особенности стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с различным кальциевым гомеостазом. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(5). DOI: 10.17513/spno.31045  
Yusupov R.Yu., Mikhailichenko V.Yu., Bondarenko N.N., Samarin S.A. Morphological features of stable and unstable atherosclerotic plaques of the carotid arteries in patients with different calcium homeostasis. *Modern problems of science and education*. 2021;(5). DOI: 10.17513/spno.31045 (in Russian).
- Богданова А.А., Сагатеян А.А., Гиляров М.Ю. и др. Факторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста. *Клиницист*. 2022;16(2):48-57. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665  
Bogdanova A.A., Saghatlyan A.A., Gilyarov M.Yu. et al. Factors of progression of carotid artery atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome in old age. *Clinician*. 2022;16(2):48-57. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665 (in Russian).
- Лугинова З.Г., Кошурникова М.В., Соловьева Е.Ю. и др. Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами. *Кардиосоматика*. 2015;6(1):36-45.  
Luginova Z.G., Koshurnikova M.V., Solovieva E.Yu. et al. Possibility of stabilization of atherosclerosis in carotid arteries during statin therapy. *Cardiosomatics*. 2015;6(1):36-45 (in Russian).
- Мухамадияров М.А., Кутихин А.Г. Исследование особенности структуры кальцификатов в составе атеросклеротических бляшек сонной артерии человека методом сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах. *Атеросклероз*. 2020;16(2):5-15. DOI: 10.15372/ATER20200201  
Mukhamadiyarov M.A., Kutikhin A.G. Study of the structural features of calcifications in the composition of atherosclerotic plaques of the human carotid artery by scanning electron microscopy in backscattered electrons. *Atherosclerosis*. 2020;16(2):5-15. DOI: 10.15372/ATER20200201 (in Russian).
- Jansen-Chaparro S, López-Carmona MD, Cobos-Palacios L et al. Statins and Peripheral Arterial Disease: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med* 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.777016
- Ежов Н.В., Обрезан А.Г., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М. Атеросклеротическая рапсодия. По материалам симпозиума в рамках X

В результате проводимой терапии с течением времени за период наблюдения произошли снижение уровня ЛПНП до референсных значений, регресс атеросклеротической бляшки в правой внутренней СА с 50–55% по диаметру до утолщенного КИМ. Пациентка чувствует себя значительно лучше – головокружения перестали беспокоить, головные боли не регистрировались, шум в ушах отсутствует. Качество жизни пациентки повысилось. Все это говорит о том, что препарат розувастатин незаменим для лечения атеросклероза и в конечном итоге – снижения показателей смертности от ССЗ.

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

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

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – А.Л. Луцник. Сбор

и обработка материала, написание текста – А.Л. Луцник, И.А. Фирсова,

О.А. Землянухина. Редактирование текста – А.Л. Луцник, О.А. Панина, В.Н. Калаев.

Ответственность за целостность всех частей статьи – А.Л. Луцник.

**Author's contribution.** The concept and design of the study – A.L. Luschnik. Collection and processing of the material, writing the text – A.L. Luschnik, I.A. Firsova, O.A. Zemliyanukhina. Text editing – A.L. Luschnik, O.A. Panina, V.N. Kalaev. Responsibility for the integrity of all parts of the article – A.L. Luschnik.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

- Международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург. *Русский медицинский журнал*. 2023;4:33-40.
- Ezhov N.V., Obrezan A.G., Alieva A.S., Akhmedzhanov N.M. Atherosclerotic Rhapsody. Based on the materials of the symposium within the framework of the X International Educational Forum «Russian Heart Days». St. Petersburg. *Russian Medical Journal*. 2023;4:33-40 (in Russian).
12. Сусеков А.В. Современные алгоритмы терапии статинами. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):84-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5594
- Susekov A.V. Modern algorithms of statin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):84-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5594 (in Russian).
13. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2020.
- Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. 4th ed., revised and enlarged. Moscow, 2020 (in Russian).
14. Лугинова З.Г., Погорелова О.А., Трипотень М.И. и др. Основные результаты рандомизированного исследования «ФРЕГАТ»: влияние краткосрочной интенсивной терапии розувастинем на атеросклероз сонных артерий у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Фарматека*. 2016;18(331):30-9.
- Luginova Z.G., Pogorelova O.A., Tripoteny M.I., et al. Main results of the randomized study «FREGAT»: the effect of short-term intensive therapy with rosuvastatin on atherosclerosis of the carotid arteries in patients with very high cardiovascular risk. *Farmateka*. 2016;18(331):30-9 (in Russian).
15. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Розувастатин – статин с максимальным гиполипидемическим действием в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;2:28-41. DOI: 10.38109/2225-1685-2018-2-28-41
- Semenova A.E., Sergienko I.V. Rosuvastatin – a statin with maximum lipid-lowering effect in the prevention of cardiovascular complications. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2018; 2: 28-41. DOI: 10.38109/2225-1685-2018-2-28-41 (in Russian).
16. Сычев С.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Статин-индуцированная миопатия. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):252-70. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270
- Sychev S.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., et al. Statin-induced myopathy. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2023;11(3):252-70. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270 (in Russian).
17. Землянухина О.А., Остроушко И.П., Суворова И.М. и др. Влияние иммунотропных препаратов на протекание цитокинового шторма при коронавирусной инфекции (на примере клинического случая). *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(3):77-84. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-3-77-84
- Zemlyanukhina O.A., Ostroushko I.P., Suvorova I.M., et al. The influence of immunotropic drugs on the course of the cytokine storm in coronavirus infection (using a clinical case as an example). *Crimian Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(3):77-84. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-3-77-84 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лушчик Арина Леонидовна** – невролог БУЗ ВО ВГКП №4.  
E-mail: lushchik.arina@mail.ru; ORCID: 0009-0003-1605-0192

**Землянухина Ольга Александровна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБОУ ВО ВГУ. ORCID: 0000-0003-4221-4413

**Панина Ольга Алексеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. организации сестринского дела ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-7351-3638

**Фирсова Ирина Александровна** – врач функциональной диагностики АУЗ ВО ВОККДЦ. ORCID: 0009-0008-6307-9752

**Калаев Владислав Николаевич** – д-р биол. наук, проф., зав. каф. генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического фак-та ФГБОУ ВО ВГУ. ORCID: 0000-0002-4247-4509

Поступила в редакцию: 14.10.2024

Поступила после рецензирования: 17.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Arina L. Lushchik** – neurologist, Voronezh City Clinical Polyclinic No. 4. E-mail: lushchik.arina@mail.ru; ORCID: 0009-0003-1605-0192

**Olga A. Zemlianukhina** – Cand. Sci. (Biol.), Voronezh State University. ORCID: 0000-0003-4221-4413

**Olga A. Panina** – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-7351-3638

**Irina A. Firsova** – doctor of functional diagnostics, Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center. ORCID: 0009-0008-6307-9752

**Vladislav N. Kalaev** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Voronezh State University. ORCID: 0000-0002-4247-4509

Received: 14.10.2024

Revised: 17.10.2024

Accepted: 17.10.2024





# К вопросу о роли полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий

В.А. Де<sup>1</sup>, А.И. Кочетков<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1</sup>, В.А. Коник<sup>2</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,3</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 47 лет, длительно страдающего ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, а также пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которому в связи с проведенным чрескожным коронарным вмешательством со стентированием по поводу острого коронарного синдрома была назначена двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) в виде клопидогрела и ривароксабана. Помимо рутинного обследования пациенту также было проведено фармакогенетическое тестирование для определения полиморфных вариантов rs4244285 – \*2, rs4986893 – \*3, rs12248560 – \*17 гена *CYP2C19*. Оценка кровотечений была проведена через 17 нед после острого коронарного синдрома ретроспективно и далее в период наблюдения через 4, 8, 12 и 16 нед. На 1-м визите пациент предъявлял жалобы на возникновение носовых кровотечений и синяков <1 см в диаметре. В последующем его также беспокоили носовые кровотечения длительностью <10 мин и кровотечения из мелких ран, продолжающиеся более 5 мин. Все эпизоды кровотечений не потребовали медицинского вмешательства и отмены ДАТТ. Согласно результатам фармакогенетического тестирования пациент являлся носителем генотипа TT по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GG по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19*, что соответствует фенотипу «сверхбыстрый метаболизатор». Данный клинический случай подтверждает связь носительства аллели с повышенной функцией (*CYP2C19*\*17) с более высоким риском кровотечений у пациентов, принимающих ДАТТ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, клопидогрел, фармакогенетика, прямые оральные антикоагулянты, *CYP2C19*, кровотечения, нежелательные реакции на лекарственные средства, клинический случай.

**Для цитирования:** Де В.А., Кочетков А.И., Мирзаев К.Б., Абдуллаев Ш.П., Коник В.А., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. К вопросу о роли полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 49–54. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00516

## The role of *CYP2C19* gene variants in the development of bleeding in patients receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy: a clinical case of a patient with coronary heart disease and atrial fibrillation after acute coronary syndrome

Valeria A. De<sup>1</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Karin B. Mirzaev<sup>1</sup>, Sherzod P. Abdullayev<sup>1</sup>, Valeriy A. Konik<sup>2</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,3</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Inozemtsev Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Abstract

We present a clinical case of a 47-year-old man with coronary heart disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation, who was prescribed dual antithrombotic therapy (DAT) – clopidogrel and rivaroxaban, after successful coronary stenting due to acute coronary syndrome (ACS). Not only routine examination was performed, but also the patient underwent pharmacogenetic testing to determine *CYP2C19* genetic variants (rs4244285 – \*2, rs4986893 – \*3, and rs12248560 – \*17). Bleeding was assessed retrospectively 17 weeks after acute coronary syndrome on the 1 visit and at follow-up visits (4, 8, 12, and 16 weeks). On the 1 visit the patient complained about nosebleeds and bruising <1 cm in diameter. During follow-up period nosebleeds lasting <10 minutes and bleeding from minor wounds lasting more than 5 minutes were found. All bleedings did not require medical intervention or withdrawal of DAT. According to the results of pharmacogenetic testing, the patient was a carrier of TT genotype of rs12248560, GG genotype of rs4244285, GG genotype of rs4986893 *CYP2C19* gene, which corresponds to the phenotype – “ultrarapid metabolizer”. This clinical case shows evidence of the association between *CYP2C19*\*17 allele with a higher bleeding risk in patients taking DAT.

**Keywords:** acute coronary syndrome, atrial fibrillation, clopidogrel, pharmacogenetics, direct oral anticoagulants, *CYP2C19*, bleeding, adverse drug reactions, case report.

**For citation:** De V.A., Kochetkov A.I., Mirzaev K.B., Abdullaev Sh.P., Konik V.A., Ostroumova O.D., Sychev D.A. The role of *CYP2C19* gene variants in the development of bleeding in patients receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy: a clinical case of a patient with coronary heart disease and atrial fibrillation after acute coronary syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 49–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00516

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре смертности в Российской Федерации [1], причем почти 1/2 умерших составляют люди трудоспособного возраста [2]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) смертность в 2,2 раза выше по сравнению с пациентами без ИМ [3], и через 5 лет после первого ИМ она составляет 36% среди мужчин и 47% среди женщин [4]. Более того, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), наблюдается высокий риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5]. Так, например, у 61,8% пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после успешного проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием по поводу первого ИМ в течение 24 мес возникает повторный ИМ [6]. Риск смертности резко повышается (в 14 раз) в 1-е сутки после повторного ИМ, а затем в течение 1 года снижается до 5-кратного [7].

Кроме того, на тактику ведения данных пациентов влияет наличие сопутствующих заболеваний и осложнений. Так, согласно действующим рекомендациям [2], пациенты с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) после проведения стентирования, в том числе ввиду перенесенного ОКС, нуждаются в приеме двойной антитромботической терапии (АТТ), сочетающей прямые пероральные антикоагулянты и клопидогрел. При использовании общепринятых подходов к лечению пациентов в реальной клинической практике все же встречаются осложнения, вызванные нежелательными лекарственными реакциями. Прежде всего к ним относятся кровотечения, ассоциированные с приемом антитромботических лекарственных средств (ЛС) [8]. Такие осложнения могут быть обусловлены индивидуальными особенностями пациента – носительством полиморфных вариантов генов, ответственных за кодирование ферментов, влияющих на метаболизм клопидогрела и прямых пероральных антикоагулянтов [9]. Однако существующие данные о влиянии генетических особенностей на геморрагические осложнения на фоне приема АТТ ограничены, а имеющиеся результаты неоднозначны в различных популяциях [9, 10].

Учитывая сказанное, мы провели исследование, целью которого являлось изучение возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с развитием кровотечений у пациентов, перенесших ОКС, в том числе и с наличием сопутствующей ФП, которые после проведения ЧКВ со стентированием принимали двойную АТТ. В исследование были включены 150 пациентов (медиана возраста 65 [60,75; 73] лет, мужчины 80%), перенесших ОКС. Все пациенты принимали двойную АТТ: пациенты с сочетанием ИБС и ФП (n=73) – клопидогрел и ривароксабан/апиксабан,

пациенты без сопутствующей ФП (n=77) – клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Кровотечения были оценены ретроспективно на 1-м визите, а затем на протяжении 16 нед±1 день на 2–5-м визитах с помощью специального опросника MCMDM-1 [11].

За период наблюдения 6 (4%) пациентов выбыли из исследования ввиду замены антитромботических ЛС (2 пациента), летального исхода (1 пациент), отсутствия информации (3 пациента). В результате за период наблюдения кровотечения возникли у 26 (18,1%) пациентов. Чаще всего возникали носовые кровотечения – 11 пациентов (7,6%), синяки >1 см в диаметре – 9 пациентов (6,3%), кровотечения из полости рта (5,6%). При сравнении обеих групп статистически значимых различий по социодемографическим характеристикам (в группе с кровотечениями медиана возраста составила 66 [58,75; 72] лет, мужчины 76,9%; в группе без кровотечений медиана возраста – 65 [59,75; 74] лет, мужчины 81,4%), спектру сопутствующих заболеваний и по структуре назначенных ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено. Однако пациенты с наличием кровотечений статистически значимо чаще принимали нестероидные противовоспалительные препараты по сравнению с пациентами без кровотечений (15,4% против 2,5% пациентов соответственно,  $p=0,02$ ). Всем пациентам проведено фармакогенетическое исследование с определением полиморфных вариантов  $rs4244285$  – \*2,  $rs4986893$  – \*3,  $rs12248560$  – \*17 гена *CYP2C19* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). В результате наблюдения было обнаружено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа ТТ по полиморфному варианту  $rs12248560$  гена *CYP2C19* (19,2% против 3,2% пациентов в подгруппе больных без кровотечений за период наблюдения,  $p=0,008$ ).

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациента 47 лет, перенесшего ОКС и имеющего пароксизмальную форму ФП, который находился на комбинированной АТТ клопидогрелом 75 мг/сут и ривароксабаном 20 мг/сут.

## Клиническое наблюдение

Пациент С., 47 лет, рост 176 см, масса тела 135 кг, индекс массы тела 43,6 кг/м<sup>2</sup>, поступил в приемное отделение многопрофильного стационара 07.06.2022 с жалобами на возникновение загрудинных болей с иррадиацией в левую руку, лопатку, а также появление одышки при минимальной физической нагрузке.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые

обычной окраски, без видимых патологических явлений. Гинекомастия. Акроцианоза нет. Отеков голеней и стоп нет. При аускультации дыхание в легких жесткое, хрипов нет; крепитации и шума трения плевры не выслушивается. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 уд/мин. Артериальное давление (АД) 160/90 мм рт. ст. Живот значительно увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, безболезненный при пальпации. Асцита и напряжения мышц живота не определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Из анамнеза известно, что пациент с 2010 г. страдает артериальной гипертензией (АГ) с повышением АД до 200/120 мм рт. ст. На фоне регулярного приема антигипертензивных препаратов АД 130/80 мм рт. ст. В 2011 г. перенес ИМ; проведена экстренная реваскуляризация. Во время госпитализации выявлен СД 2, назначена пероральная сахароснижающая терапия. Через 1 год после ИМ в плановом порядке проведено стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви. С 2020 г. пароксизмальная форма ФП. На постоянной основе пациент принимал глимепирид 4 мг, эмпаглифлозин 25 мг, инсулин длительного действия 36 Ед, метформин 1000 мг, эналаприл 10 мг, соталол 160 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг, торасемид 10 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг.

С апреля 2022 г. стал замечать возникновение одышки при физической нагрузке.

**Электрокардиография:** ритм синусовый, ЧСС 94 уд/мин. Электрическая ось сердца влево. Рубцово-очаговые изменения передней стенки с переходом на боковую стенку.

**Эхокардиография (Toshiba Aplio 500):** конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) – 172,7 мл; конечно-систолический объем ЛЖ – 86,3 мл; конечно-систолический размер ЛЖ – 46 мм; конечно-диастолический размер – 61 мм; толщина межжелудочковой перегородки – 46 мм; толщина задней стенки ЛЖ – 11 мм; масса миокарда ЛЖ – 166 г; индекс массы миокарда ЛЖ – 100 г/м<sup>2</sup>; фракция выброса ЛЖ по Simpson – 50%; правое предсердие – 38×53 мм; левое предсердие – 44×53 мм; аорта – 33 мм. Локальная сократимость ЛЖ нарушена – акинезия, фиброз, истончение в области верхушечных отделов межжелудочковой перегородки, передней и передне-септальной стенок ЛЖ. Нижняя полая вена не расширена, на вдохе спадается больше 50%.

**Заключение:** визуализация резко снижена из-за конституциональных особенностей. Стенки аорты, полулуния аорты уплотнены. Дилатация левых камер сердца и правого предсердия. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу (замедление релаксации). Нарушение локальной систолической сократимости миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая сократимость миокарда ЛЖ сохранена. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. На митральном клапане регургитация 1–2-й степени, на трикуспидальном клапане – 0–1-й степени, на клапане легочной артерии и аортальном клапане – 0–1-й степени.

**Рентгенография** органов грудной клетки – рентгенологических признаков очагово-инфильтративных и других значимых патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

**Эзофагогастродуоденоскопия** – пищевод свободно проходим, слизистая в абдоминальном отделе гиперемирована. Кардия полностью не смыкается, желудок обычных размеров, хорошо расправляется воздухом, содержит натошак умеренное количество светлой слизи, жидкости. Перистальтика обычная. Слизистая оболочка желудка гиперемирована во всех отделах, умеренно отечна, складки ее хорошо прослеживаются. Привратник правильной формы, не деформирован, проходим легко. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая ее умеренно отечна, гиперемирована. Постбульбарные отделы двенадцатиперстной кишки до нисходящей части включительно – без особенностей.

**Заключение:** гастродуоденит, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит.

**Лабораторные методы диагностики:** тропонин I 0,32 нг/мл.

**Биохимический анализ крови:** общий холестерин 8,8 ммоль/л, триглицериды 12,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 1,78 ммоль/л, холестерин липопротеинов очень низкой плотности 6,27 ммоль/л, калий 4,97 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 100,68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), мочевиная кислота 447 мкмоль/л, билирубин общий 17,8 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 21 Ед/л, аланинаминотрансфераза 29 Ед/л, глюкоза 25,86 ммоль/л, гликированный гемоглобин 10,6%.

**Общий анализ крови:** гемоглобин 154 г/л, лейкоциты  $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $155 \times 10^9$ /л.

**Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий.**

**Коронарная ангиография (КАГ).** ЧКВ – реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖВ и ветви тупого края (ВТК). Трансрадиальный артериальный ретроградный доступ справа. Тип кровоснабжения – правый. Ствол левой коронарной артерии не изменен. ПМЖВ – ранее имплантированный стент в п/3 проходим, с рестенозом 85%, стеноз в с/3 80%, далее артерия окклюзирована. Огибающая ветвь – ранее имплантированный стент в п/3-с/3 проходим, в дистальной трети артерия малого диаметра (менее 2 мм), неровности контуров. ВТК – крупная, стеноз в с/3 85%. Правая коронарная артерия – в п/3 стеноз 80%, далее неровности контуров.

**Заключение:** многососудистое поражение коронарных артерий. Учитывая клиническую картину, данные электрокардиографии и результаты КАГ, больному показано проведение ЧКВ – баллонной ангиопластики и стентирования ПМЖВ и ВТК.

Множественные последовательные транслюминальные баллонные ангиопластики на всем протяжении ПМЖВ баллоном «Трек» 2,0×12 мм (по 18–20 атм) и

баллоном Wilma 3,50×15 (10–12 атм). Далее выполнено последовательное стентирование п/3-с/3, с/3-д/3 ПМЖВ стенками Supraflex Cxux 2,75×36 мм, 2,5×32 мм (по 16–18 атм) с постдилатацией участков перекрытия стентов.

Далее проводник проведен в дистальные отделы ВТК, выполнена баллонная вазодилатация пораженной области ВТК баллонным катетером 2,0×12 мм (16 атм). В зону остаточного стеноза ВТК позиционирован и имплантирован стент Supraflex Cxux 3,00×16 мм (18 атм). Длительность операции 1 ч 25 мин.

**Лечение.** Бисопролол 5 мг 2 раза в сутки, эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) 10 МЕ 2 раза в сутки подкожно, инсулин гларгин 30 Ед 1 раз в сутки ночью, соталол 160 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг, ривароксабан 20 мг, торасемид 5 мг, спиронолактон 25 мг, эмпаглифлозин 25 мг, АСК 250 мг однократно перед проведением ЧКВ, клопидогрел 600 мг однократно с последующим переходом на 75 мг/сут, во время ЧКВ гепарин натрия 15 000 МЕ внутривенно, натрия хлорид 1000 мл внутривенно.

На фоне лечения отмечается положительная динамика в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, уменьшения одышки, нормализации АД, нормосистолии.

Пациент выписан на амбулаторное лечение с *диагнозом*: ИБС, нестабильная стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз (острый ИМ, 2012 г.). КАГ со стентированием коронарных артерий от 2012, 2013 г. КАГ от 07.06.2022 со стентированием ПМЖВ и ВТК.

**Фоновое заболевание:** гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 120–129/70–79 мм рт. ст.

**Осложнения основного заболевания:** пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 4 балла. Хроническая сердечная недостаточность 2А, 3 функциональный класс по NYHA.

**Сопутствующие заболевания:** СД 2. Диабетическая макро- и микроангиопатия. Диабетическая полиневропатия, дистальная форма, сенсорный тип. Целевой уровень гликированного гемоглобина <7,0%.

Пациент 08.10.2022 был осмотрен сотрудниками кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. На момент осмотра активных жалоб нет, периодически возникает одышка при быстрой ходьбе. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, без видимых патологических явлений. Отеков голеней и стоп нет. При аускультации дыхание в легких жесткое, хрипов нет. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 90 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст.

Оценка кровотечений проведена ретроспективно за 17 нед на 1-м визите, а затем через 4, 8, 12 и 16 нед на 2, 3, 4 и 5-м визитах соответственно. В анамнезе у паци-

ента на фоне приема антитромботических ЛС возникали носовые кровотечения и синяки <1 см в диаметре. В ходе наблюдения пациента также беспокоили носовые кровотечения длительностью <10 мин и кровотечения из мелких ран, продолжающиеся более 5 мин. Все эпизоды кровотечений не потребовали медицинского вмешательства и отмены ЛС.

По результатам выполненного фармакогенетического тестирования было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа TT по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GG по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Соответственно, фенотипический статус пациента по метаболизирующей активности CYP2C19 соответствовал варианту «сверхбыстрый метаболитатор» [12].

## Обсуждение

У пациентов с ОКС наличие сопутствующих заболеваний повышает риск развития кровотечений и затрудняет стратификацию риска [13]. Так, например, СД 2, которым страдает описанный пациент, является широко известным фактором риска развития сосудистых заболеваний, повышая риск рестеноза и тромбоза стента у пациентов после ЧКВ со стентированием [14].

В настоящее время не разработано единой общепризнанной шкалы для оценки риска геморрагических осложнений, рекомендованной для пациентов с ФП, перенесших ОКС. Согласно действующим клиническим рекомендациям [15], в данной популяции возможно использование шкал HAS-BLED [16] и ABC [15]. Оцениваемые критерии риска кровотечений в этих двух шкалах несколько разнятся, но в целом включают сопутствующие заболевания, лабораторные показатели, возраст, наличие кровотечений в анамнезе, прием некоторых ЛС, алкоголя, генетические факторы. Чаще всего для оценки прогноза кровотечений у пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянты, и у пациентов с ФП после ЧКВ используют шкалу HAS-BLED [16]. Согласно оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED, данный пациент имеет 1 балл, т.е. риск кровотечений у него следует расценивать как низкий [16].

Необходимо отметить, что параметры, повышающие риск ишемических событий в используемых шкалах, нередко являются факторами, повышающими одновременно и риск кровотечений. Таким образом, практическое значение используемых прогностических шкал не всегда однозначно, поскольку, с одной стороны, пациент нуждается в агрессивном лечении, а с другой – риски осложнений порой перевешивают положительный эффект принимаемой терапии [17], что ограничивает лечащего врача в использовании рутинного лечения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям [15], о наличии высокого геморрагического риска свидетельствует наличие внутричерепного кровоизлияния или ишемического инсульта в анамнезе, другой внутричерепной патологии; недавнего кровотечения из

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)/анемии вследствие потери крови из ЖКТ/другой патологии ЖКТ, повышающей риск кровотечения; печеночной недостаточности; геморрагического диатеза, коагулопатии; старческого возраста (особенно в сочетании со старческой астенией); хронической болезни почек (диализ или скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Если воспользоваться этим определением, пациент, описанный в настоящей статье, не относится к группе высокого риска развития кровотечений.

Клопидогрел является пролекарством и для проявления антиагрегантного эффекта претерпевает 2-этапное превращение в свой активный метаболит под действием ферментов цитохрома P450 (CYP). Как известно, на обоих этапах превращения существенную роль играет CYP2C19 [12]. Поскольку аллель CYP2C19\*17 является аллелью с повышенной функцией, у пациентов-носителей аллели CYP2C19\*17 может наблюдаться увеличение активности данного фермента и, следовательно, более выраженное ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями аллелей нормальной функции [12]. Сверхбыстрые метаболиты, к которым согласно результатам фармакогенетического тестирования относится и наш пациент, – это обладатели двух аллелей повышенной функции, что, учитывая сказанное, сопряжено с более высоким риском кровотечений [12].

Как показывает клиническая практика, при возникновении больших или жизнеугрожающих кровотечений, высоком риске кровотечений возможно проведение деэскалации АТТ без повышения риска ишемических осложнений [18]. У рассматриваемого пациента отсутствовали большие кровотечения, которые могли бы потребовать изменения принимаемого лечения. Однако клинически незначимые кровотечения нередко становятся причиной самостоятельной отмены пациентом ЛС [19]. Снижение приверженности лечению, отсутствие контроля со стороны врача ведут, в свою оче-

редь, к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе возникновению повторных ИМ [20].

## Заключение

Результаты нашего исследования и описанный клинический случай подтверждают, что носительство аллели CYP2C19\*17 (особенно гомозиготы), ведущей к усилению активности фермента CYP2C19, может приводить к более высокой концентрации клопидогрела в плазме крови, а следовательно – к повышению риска кровотечений. Риск геморрагических осложнений статистически значимо выше при приеме нескольких антитромботических ЛС, что диктует врачу-клиницисту необходимость использования персонализированного подхода с целью устранения потенциальных осложнений и указывает на необходимость внедрения фармакогенетического анализа в клиническую практику.

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

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

**Источник финансирования.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России. Тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы под повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР №124021200054-3).

**Funding.** The study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation. State assignment “Development of the pharmacogenetic test system aimed to improve efficacy and safety of drug therapy in patients with cardiovascular and psychiatric disorders” (R&D project No. 124021200054-3).

**Дополнительная информация.** Публикация статьи осуществляется в рамках диссертационной работы В.А. Де: «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий».

**Further details.** The paper is published as part of the dissertation by V.A. De: “Antithrombotic therapy personalization in patients with coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation”.

## Литература / References

- Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.P., Golubev N.A. and others. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М., 2023. Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A. and others. Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Moscow, 2023 (in Russian).
- Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». 2023. Clinical guidelines «Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram». 2023 (in Russian).
- Dohi T, Maehara A, Witzensbichler B et al. Etiology, Frequency, and Clinical Outcomes of Myocardial Infarction After Successful Drug-Eluting Stent Implantation: Two-Year Follow-Up From the ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(12):e002447. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002447
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29-322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Lee SH, Jeong MH, Ahn JH et al. Predictors of recurrent acute myocardial infarction despite successful percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2022;37(4):777-85. DOI: 10.3904/kjim.2021.427
- Kikkert WJ, Zwinderman AH, Vis MM et al. Timing of mortality after severe bleeding and recurrent myocardial infarction in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(4):391-8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000425
- Hwang YJ, Chang HY, Metkus T et al. Risk of Major Bleeding Associated with Concomitant Direct-Acting Oral Anticoagulant and Clopidogrel Use: A Retrospective Cohort Study. *Drug Saf* 2024;47(3):251-60. DOI: 10.1007/s40264-023-01388-z
- Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(3): 79-84. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-79-84
- Sychev D.A., Shprakh V.V., Kitaeva E.Yu., Mirzaev K.B. Polymorphism of the CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in clopidogrel activity in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic as-

- pects. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(3): 79-84. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-79-84 (in Russian).
10. Yi X, Wang Y, Lin J et al. Interaction of CYP2C19, P2Y12, and GPIIa Variants Associates With Efficacy of Clopidogrel and Adverse Events on Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(7):761-8. DOI: 10.1177/1076029616648408
  11. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4(4):766-73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x
  12. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):959-67. DOI: 10.1002/cpt.2526
  13. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116(24):2793-801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694273
  14. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin* 2014;32(3):439-55. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.001
  15. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Минздрав России. 2020.
- Clinical guidelines «Atrial fibrillation and flutter in adults». Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian).
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
  17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125(19):2298-307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
  18. Winter MP, von Lewinski D, Wallner M, et al. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS – SWITCH study. *Sci Rep* 2019;9(1):8194. DOI: 10.1038/s41598-019-44673-7
  19. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382(9906):1714-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
  20. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155-66. DOI: 10.1056/NEJMo1409312

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Де Валерия Анатольевна** – аспирантка каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X; SPIN-код: 1817-6115

**Кочетков Алексей Иванович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN-код: 9212-6010

**Мирзаев Карин Бадавиевич** – д-р мед. наук, доц., проректор по научной работе и инновациям, дир. НИИ молекулярной и персонализированной медицины, проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: karino5doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN-код: 8308-7599

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. отд. предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499; SPIN-код: 1727-2158

**Коник Валерий Анатольевич** – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». E-mail: dockonik@yahoo.com; ORCID: 0009-0001-2306-1565

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала, И.О. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN-код: 4525-7556

Поступила в редакцию: 01.10.2024

Поступила после рецензирования: 15.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Valeria A. De** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X; SPIN code: 1817-6115

**Alexey I. Kochetkov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN code: 9212-6010

**Karin B. Mirzaev** – D. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: karino5doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN code: 8308-7599

**Sherzod P. Abdullayev** – Cand. Sci. (Biol.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499; SPIN code: 1727-2158

**Valeriy A. Konik** – Head of Intensive Care Unit, Inozemtsev Moscow City Clinical Hospital. E-mail: dockonik@yahoo.com; ORCID: 0009-0001-2306-1565

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

**Dmitry A. Sychev** – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Acting Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN code: 4525-7556

Received: 01.10.2024

Revised: 15.10.2024

Accepted: 17.10.2024



# Безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов: фокус на ребамипид

Н.М. Воробьева✉, И.П. Малая, В.Д. Закиев, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉natalyavorobjeva@mail.ru

## Аннотация

Пациенты с ишемической болезнью сердца нуждаются в долгосрочной антиагрегантной терапии, причем у многих из них имеются показания для двойной антитромботической терапии (комбинации двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта), при которой риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) повышается в большей степени, чем при монотерапии антиагрегантами. В связи с тем, что ЖКК значительно ухудшает прогноз, поскольку увеличивают риск тромботических осложнений и смерти, их профилактика приобретает первостепенное значение. Традиционно назначаемые с этой целью ингибиторы протонной помпы (ИПП) недостаточно эффективны, а их долгосрочное применение сопряжено с возникновением ряда нежелательных эффектов, среди которых отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Кроме того, ИПП не только не способны предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, но и, наоборот, могут провоцировать развитие кишечных кровотечений. В связи с этим для защиты слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать ребамипид – препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Ребамипид был изучен в многочисленных исследованиях, включая рандомизированные контролируемые, в которых подтверждена его эффективность как для лечения, так и для профилактики гастро- и энтеропатии, ассоциированной с приемом антиагрегантов (в том числе двойной антитромботической терапии) и нестероидных противовоспалительных препаратов. В статье рассмотрено несколько из таких исследований, опубликованных за последнее время (преимущественно в 2024 г.).

**Ключевые слова:** антиагреганты, двойная антитромботическая терапия, ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечные кровотечения, безопасность, гастроэнтеропротектор, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

**Для цитирования:** Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов: фокус на ребамипид. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 55–61. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00517

## Safety of antithrombotic therapy in cardiac patients: focus on rebamipid

Natalya M. Vorobyeva✉, Irina P. Malaya, Vadim D. Zakiev, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
✉natalyavorobjeva@mail.ru

## Abstract

Patients with coronary artery disease need long-term antiplatelet therapy, and many of them have indications for dual antithrombotic therapy (combination of two antiplatelet agents or the antiplatelet agent and anticoagulant), during which the risk of gastrointestinal bleeding (GIB) increases more, than during antiplatelet monotherapy. Due to the fact that GIB significantly worsens the patient's prognosis, since it increases the risk of thrombotic complications and fatality, prevention of GIB is of paramount importance. The proton pump inhibitors (PPI) conventionally prescribed for that purpose are not effective enough, and the long-term use of PPI is associated with the emergence of a number of adverse effects, among which the increase in the risk of cardiovascular events and fatality is reported. Furthermore, PPI are not only capable of preventing the erosive and ulcerative lesions of the lower gastrointestinal tract (GIT), but also capable of causing intestinal hemorrhage. In this regard, it is reasonable to use rebamipide, the drug combining gastroprotective and enteroprotective properties, to protect the mucous membrane along the entire length of the GIT. Rebamipide was studied in multiple trials (including randomized controlled trials), which confirmed its efficacy for both treatment and prevention of gastropathy and enteropathy associated with the use of antiplatelet agents (including dual antithrombotic therapy) and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The paper reports one of such studies that has been published recently (mostly in 2024).

**Keywords:** antiplatelet agents, dual antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, gastrointestinal bleeding, safety, gastroenteroprotector, rebamipide, proton pump inhibitors.

**For citation:** Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. Safety of antithrombotic therapy in cardiac patients: focus on rebamipid. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 55–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00517

Применение антитромботических препаратов, к которым относят антиагреганты и антикоагулянты, у пациентов кардиологического профиля является патогенетически обоснованным и позволяет существенно снизить риск сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента и т.д. В соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Европейского кардиологического общества по лечению пациентов с хроническим коронарным синдромом от 2024 г. [1] все пациенты с ишемической

болезнью сердца (ИБС), не имеющие показаний для антикоагулянтной терапии, вне зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) должны пожизненно принимать ацетилсалициловую кислоту – АСК (уровень достоверности доказательств IA). Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или подвергнутые ЧКВ (в связи с острым коронарным синдромом или в плановом порядке), должны получать двойную антиагрегантную терапию – ДАТ (комбина-

цию АСК с клопидогрелом, тикагрелором или прасутгрелом) в течение 6–12 мес. Эксперты также рекомендуют рассмотреть добавление к АСК второго антитромботического препарата с целью долгосрочной вторичной профилактики у пациентов с высоким риском ишемических событий, но без высокого риска кровотечений (уровень достоверности доказательств IIa A). В качестве второго антитромботического препарата возможно использование как антиагреганта (клопидогрел, тикагрелор или прасутгрел), так и антикоагулянта (ривароксабан в так называемой «сосудистой» дозе 2,5 мг 2 раза в день).

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) DAPT [2], PEGASUS-TIMI 54 [3], THEMIS [4] и COMPASS [5] продемонстрировали, что ДАТ значительно эффективнее монотерапии АСК в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако это преимущество было достигнуто за счет увеличения риска больших кровотечений. Например, в исследовании COMPASS [5] у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в группе комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг/сут риск большого кровотечения был выше на 70% (отношение рисков – ОтнР 1,70; 95% доверительный интервал ДИ 1,40–2,05;  $p < 0,001$ ) по сравнению с монотерапией АСК в дозе 100 мг/сут. При этом повышение риска кровотечений в значительной мере произошло за счет крупных желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), риск которых увеличился в 2,2 раза (ОтнР 2,15; 95% ДИ 1,60–2,89;  $p < 0,001$ ).

ЖКК принадлежат лидирующие позиции в структуре геморрагических осложнений ДАТ. Как известно, АСК обладает самостоятельным повреждающим (ульцерогенным) действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а второй антиагрегант или антикоагулянт в составе ДАТ может усилить АСК-индуцированное повреждение слизистой и спровоцировать кровотечение. С другой стороны, у больных ИБС атеросклеротическое поражение редко ограничивается только коронарными артериями, в большинстве случаев в него вовлекаются и другие сосудистые бассейны, в том числе мезентериальные артерии, кровоснабжающие желудок и кишечник. Хроническая ишемия слизистой оболочки ЖКТ приводит к снижению синтеза защитных простагландинов и способствует возникновению эрозий и язв, являющихся потенциальным источником ЖКК.

Помимо очевидных неблагоприятных последствий для организма, связанных непосредственно с кровопотерей, ЖКК значительно ухудшают прогноз таких пациентов, так как повышают риск тромботических осложнений (в том числе за счет вынужденного прерывания антитромботической терапии из-за кровотечения) и смерти. Так, по данным японского ретроспективного когортного исследования [6], крупное ЖКК из верхнего отдела ЖКТ приводило к повышению риска смерти в 2 раза (ОтнР 2,1; 95% ДИ 1,6–2,9;  $p < 0,001$ ), а

тромбоэмболических событий – в 5 раз (ОтнР 5,3; 95% ДИ 3,3–8,5;  $p < 0,001$ ). Интересно, что увеличение риска смерти после крупного ЖКК обнаружено не только у больных ИБС, но и в общей популяции [7]. Причинами летальных исходов при этом являлись сердечно-сосудистые, бронхолегочные, церебральные и онкологические заболевания, а не рецидивы кровотечений.

Схожие результаты получены и в российском одноцентровом проспективном регистре длительной антитромботической терапии РЕГАТА [8], созданном на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и включившем 934 пациента (медиана возраста 61 год; 79% мужчин) со стабильной ИБС, из которых 76% принимали ДАТ в течение 6–12 мес в связи с плановым ЧКВ. За время наблюдения (медиана длительности 2,5 года) крупное или клинически значимое ЖКК из верхнего отдела ЖКТ возникло у 51 пациента, что составило 1,9 случая на 100 пациенто-лет. У пациентов, перенесших эпизод ЖКК, отмечена достаточно высокая частота неблагоприятных событий: смерти от всех причин – 35,3%, тромботических осложнений – 31,4%. При этом наихудший прогноз оказался у больных, перенесших и ЖКК, и тромботическое событие, так как 2/3 из них умерли. У пациентов с ЖКК частота тромботических осложнений была в 2 раза выше (31,4% против 15,6%;  $p = 0,004$ ), чем у больных без ЖКК за время наблюдения.

Учитывая вышеизложенное, вопросы профилактики ЖКК у больных ИБС, получающих антитромботическое лечение (особенно ДАТ), приобретают первостепенное значение. Для защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК на фоне приема антитромботических препаратов принято назначать гастропротекторы, в первую очередь ингибиторы протонной помпы (ИПП). Их рекомендуется принимать в течение всего срока лечения антитромботическими средствами, т.е. в большинстве случаев неопределенно долго/пожизненно. Однако долгосрочная терапия ИПП сопряжена с частым возникновением побочных эффектов, таких как дефицит микроэлементов, инфекции, переломы костей, дисбиоз кишечника, деменция, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, злокачественные опухоли ЖКТ [9]. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что длительное лечение ИПП ассоциируется с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10] и смерти [10–12], что может быть неприемлемо для больных ИБС, и так имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Исследования с применением капсульной видеоэндоскопии [13–16] показали, что повреждающее действие АСК не ограничивается слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а распространяется и на кишечник. Например, в японском исследовании [16] частота эрозивно-язвенного поражения кишечника составила 64% на фоне монотерапии АСК и 80% – у больных, получавших ДАТ (АСК + производное тиенопиридина). Поскольку эрозии в основном выявляли у больных, получавших монотерапию АСК, в то время как при



использовании ДАТ возрастала доля язвенных поражений, исследователи сделали вывод, что комбинированная антиагрегантная терапия может усиливать повреждающее действие АСК на слизистую ЖКТ и вызывать более тяжелое поражение – язвы.

Известно, что гастропротективное действие ИПП основано на их способности блокировать фермент  $H^+/K^+$ -АТФазу париетальных клеток слизистой оболочки желудка и тем самым уменьшать секрецию соляной кислоты [17], поэтому они могут предотвращать развитие ЖКК только из верхнего, но не из нижнего отдела ЖКТ. Как оказалось, ИПП не только не предотвращают кровотечения из нижнего отдела ЖКТ, но и, наоборот, могут провоцировать их возникновение, смещая локализацию ЖКК в кишечник. Так, по данным крупного исследования [18] с участием более 300 тыс. человек, среди которых 53 805 пациентов получали низкие дозы АСК, а 269 025 – образовали контрольную группу, частота ЖКК из нижнего отдела ЖКТ в течение 1 года была в 3,3 раза выше в группе АСК по сравнению с группой контроля (0,2% против 0,06%;  $p < 0,001$ ). Применение низких доз АСК ассоциировалось с увеличением риска ЖКК в 2,8 раза (ОтнР 2,75; 95% ДИ 2,06–3,65), тогда как у пациентов, принимавших ИПП, риск ЖКК оказался выше в 8,5 раза (ОтнР 8,47; 95% ДИ 2,26–31,71).

В связи с этим для профилактики ЖКК у больных ИБС, получающих ДАТ, требуется защита слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Однако обеспечить такую защиту ИПП не могут, поскольку не обладают энтеропротективным действием. В такой ситуации препаратом выбора является ребамипид (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика), сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора и являющийся базисным средством патогенетической терапии многих заболеваний ЖКТ. Механизм его гастропротективного действия отличается от такового ИПП и реализуется за счет повышения содержания простагландина  $E_2$  в слизистой желудка и простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  в содержимом желудочного сока. У больных ИБС с атеросклеротическим поражением мезентериальных артерий такой механизм действия гастропротектора может быть предпочтительнее антисекреторного эффекта ИПП, поскольку одним из звеньев патогенеза эрозивно-язвенного поражения может быть снижение синтеза простагландинов из-за хронической ишемии слизистой ЖКТ. Энтеропротективный эффект связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки, восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Важно отметить, что на сегодняшний день в нашей стране ребамипид является единственным энтеропротектором.

В клинических исследованиях доказана эффективность ребамипида как для лечения, так и для профилактики лекарственно-индуцированной (в первую оче-

редь АСК-индуцированной) гастро- и энтеропатии. Мы неоднократно рассматривали эти исследования в наших предыдущих публикациях [19–23]. В данной статье рассмотрим несколько недавно опубликованных работ.

В сетевом метаанализе [24], в который включили 10 РКИ с участием 503 здоровых добровольцев, оценили эффективность и безопасность 11 лекарственных препаратов, применяемых для предупреждения АСК-индуцированной гастропатии (омепразол, рабепразол, лансопризол, фамотидин, геранилгеранилацетон, мизопростол, ранитидин в комбинации с висмута цитратом, чили, фосфатидилхолиновый комплекс, омепразол в сочетании с ребамипидом, плацебо). В одном исследовании комбинацию омепразола с ребамипидом сравнивали с монотерапией омепразолом, во всех остальных РКИ гастропротекторы сравнивали с плацебо. Ни в одном из РКИ не оценивали монотерапию ребамипидом. Число участников в одном исследовании варьировало от 20 до 181 (в среднем 50). У 80% обследуемых продолжительность лечения составила менее 14 дней. Качество доказательств РКИ, отобранных для метаанализа, определено исследователями как умеренное или высокое. По результатам метаанализа комбинация омепразола с ребамипидом превосходила по эффективности другие гастропротекторы, на втором месте – комбинация ранитидина с висмута цитратом, на третьем – монотерапия омепразолом. Наименее эффективными видами лечения оказались геранилгеранилацетон и плацебо.

В китайском одноцентровом ретроспективном исследовании [25] оценили эффективность ребамипида как в монотерапии, так и в комбинации с ИПП в отношении профилактики ЖКК у пожилых пациентов с ИБС, получающих ДАТ. В него включили 360 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет (медиана 70 лет; 79% мужчин), подвергнутых плановому ЧКВ и получавших ДАТ (АСК в кишечнорастворимой оболочке 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут). В зависимости от вида гастропротективной терапии при помощи таблицы случайных цифр обследуемых распределили в 4 группы:

- 1) рабепразола в дозе 20 мг 1 раз в день ( $n=90$ );
- 2) ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день ( $n=90$ );
- 3) рабепразола + ребамипида, которые назначали в дозах 20 мг/сут и 300 мг/сут соответственно ( $n=90$ );
- 4) контроля ( $n=90$ ), участники которой не получали гастропротективную терапию.

В течение 6 мес наблюдения частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ составила 11,1% в контрольной группе, 3,3% – в группе рабепразола ( $p=0,044$  при сравнении с группой контроля), 8,9% – в группе ребамипида, 1,1% – в группе рабепразола и ребамипида ( $p=0,005$  при сравнении с группой контроля). У пациентов, получавших любую гастропротективную терапию, не зарегистрировано ни одного тяжелого ЖКК, тогда как в контрольной группе частота тяжелых ЖКК составила 4,4%. При этом в группе сочетанного применения рабепразола и ребамипида не было отмечено еще и ЖКК средней тяжести, в связи с чем исследователи сделали вывод, что добав-

ление ребамипида к терапии рабепразолом позволяет уменьшить тяжесть ЖКК (однако ввиду того, что в группе рабепразола и ребамипида возник всего 1 эпизод ЖКК легкой степени тяжести, статистический анализ не проводили).

В этом же исследовании оценивали и частоту событий МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть и повторный нефатальный инфаркт миокарда с потребностью в реваскуляризации), которая составила 6,7% в группе контроля, 4,4% – в группе ребамипида, 2,2% – в группе рабепразола и 1,1% – в группе рабепразола и ребамипида ( $p=0,194$  при одномоментном сравнении всех групп с использованием критерия  $\chi^2$ ). Несмотря на небольшое количество событий и отсутствие статистически значимых различий между группами, тем не менее прослеживается тенденция, что у пациентов, не получавших гастропротекторы и имевших наиболее высокую частоту ЖКК, выше и частота тромботических осложнений, что совпадает с данными других исследований, в том числе российского регистра РЕГАТА. Таким образом, в этом исследовании у пациентов с ИБС, получающих ДАТ, обнаружены преимущества сочетанного применения ребамипида и ИПП в течение 6 мес по сравнению с отсутствием гастропротективной терапии.

В 2024 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа [26] 18 РКИ, в которых при помощи капсульной видеоэндоскопии оценили лечебные и профилактические эффекты мукопротекторов в отношении повреждений тонкой кишки, ассоциированных с применением АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для анализа лечебного эффекта мукопротекторов (ребамипид, мизопростол, полапрецинк и пробиотики) объединили одно гонконгское, одно британское и четыре японских исследования, суммарно включивших 379 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, которых рандомизировали в группу вмешательства или контроля. Период наблюдения варьировал от 4 до 12 нед. Для всех мукопротекторов средняя степень снижения повреждений слизистой оболочки тонкой кишки составила  $-4,74$  (95% ДИ  $-8,89$  до  $-0,60$ ;  $p=0,02$ ). Этот эффект в значительной мере был достигнут за счет мизопростола, на фоне применения которого средняя степень снижения повреждений тонкой кишки составила  $-9,88$  (95% ДИ от  $-13,26$  до  $-6,50$ ;  $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо.

В анализ профилактической эффективности мукопротекторов включили 12 РКИ с общим числом участников 351 человек и продолжительностью наблюдения от 1 до 12 нед. Ребамипид изучили в 5 исследованиях, геранилгеранилацетон – в 2, а мизопростол, экабет, эквален, мусковит и рифаксимин – в 1 исследовании каждый. Метаанализ всех РКИ показал, что при использовании мукопротекторов степень повреждений тонкой кишки уменьшалась на  $-1,27$  (95% ДИ от  $-1,27$  до  $-0,58$ ;  $p<0,001$ ). Однако при анализе отдельных мукопротекторов профилактический эффект был доказан только для ребамипида со средней разницей  $-1,85$  (95% ДИ  $-2,74$  до  $-0,96$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, метаанализ

5 РКИ с применением капсульной видеоэндоскопии подтвердил эффективность ребамипида в отношении предотвращения повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, ассоциированных с краткосрочной терапией АСК или НПВП.

В крупном ретроспективном когортном исследовании [27], также опубликованном в 2024 г., изучили эффективность гастропротекторов (ИПП, блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина, ребамипид) в предотвращении значительного снижения уровня гемоглобина ( $>2$  г/дл), которое может быть маркером повреждения слизистой оболочки ЖКТ, у 195 817 пациентов, принимающих препараты с потенциальным повреждающим воздействием на слизистую ЖКТ (АСК, клопидогрел, варфарин, пероральные антикоагулянты прямого действия, различные НПВП). По сравнению с отсутствием гастропротективной терапии (референсная категория) монотерапия ребамипидом ассоциировалась со снижением частоты эпизодов падения уровня гемоглобина на 66% (IRR [Incidence Rate Ratio, коэффициент заболеваемости]  $0,34$ ; 95% ДИ  $0,28-0,42$ ;  $p<0,001$ ), ИПП – на 67% (IRR  $0,33$ ; 95% ДИ  $0,28-0,38$ ;  $p<0,001$ ), блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина – на 48% (IRR  $0,52$ ; 95% ДИ  $0,45-0,59$ ;  $p<0,001$ ). При этом монотерапия ребамипидом не уступала по эффективности комбинированному применению ребамипида с ИПП (IRR  $0,34$ ; 95% ДИ  $0,18-0,64$ ;  $p=0,001$ ) и блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина (IRR  $0,36$ ; 95% ДИ  $0,19-0,67$ ;  $p=0,001$ ). Регрессионный анализ показал, что монотерапия ребамипидом была связана с уменьшением риска падения уровня гемоглобина на 29% (ОтнР  $0,71$ ; 95% ДИ  $0,57-0,88$ ;  $p=0,002$ ), блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина – на 27% (ОтнР  $0,73$ ; 95% ДИ  $0,62-0,85$ ;  $p<0,001$ ), тогда как для ИПП выявлена лишь тенденция к снижению риска на 17% (ОтнР  $0,83$ ; 95% ДИ  $0,68-1,02$ ;  $p=0,073$ ). Таким образом, применение ребамипида как в монотерапии, так и в комбинации с другими гастропротекторами эффективно предотвращает снижение уровня гемоглобина у пациентов, получающих препараты с потенциальным повреждающим воздействием на слизистую ЖКТ.

Представляют интерес результаты японского исследования [28], в котором сообщается, что у пациентов с болью в спине или остеоартритом, постоянно принимающих НПВП, регулярный прием ребамипида ассоциируется со снижением риска ЖКК из верхнего отдела ЖКТ. Среди 1 662 797 участников исследования LIFE отобрали 367 714 пациентов с болью в спине или остеоартритом, которым впервые были назначены НПВП в виде монотерапии или в сочетании с ребамипидом. Обязательным условием было отсутствие каких-либо факторов риска ЖКК, кроме возраста. После применения критериев исключения была сформирована когорта из 67 561 человека, из которой выбрали 215 больных с эпизодом ЖКК, а 1516 человек включили в группу контроля. Пациентов распределили в 3 группы на основе статуса приема ребамипида: 1) не принимающие ( $n=817$ ); 2) принимающие регулярно ( $n=649$ ); 3) прини-

мающие нерегулярно ( $n=265$ ). Пациентов, не получавших ребамипид, считали референсной категорией, по сравнению с которой у пациентов, регулярно принимавших ребамипид, риск ЖКК из верхнего отдела ЖКТ был ниже на 35% (отношение шансов – ОШ 0,65; 95% ДИ 0,44–0,96), тогда как у больных, принимавших ребамипид нерегулярно, напротив, оказался выше в 2,6 раза (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,73–3,81). Исследователи также обратили внимание на то, что назначение ребамипида одновременно с НПВП (причем количество таблеток ребамипида должно было совпадать с таковым НПВП) не только снижает риск ЖКК из верхнего отдела ЖКТ, но и повышает приверженность к терапии. Несмотря на то что в этом исследовании участвовали некардиологические пациенты, оно демонстрирует значимость регулярного приема ребамипида для снижения риска ЖКК.

### Заключение

Пациенты с ИБС нуждаются в долгосрочной антиагрегантной терапии, причем у многих из них имеются показания для ДАТ, при которой риск ЖКК повышается в большей степени, чем при монотерапии антиагрегантами. В связи с тем, что ЖКК значительно

ухудшают прогноз пациентов, поскольку увеличивают риск тромботических осложнений и смерти, их профилактика приобретает первостепенное значение. Традиционно назначаемые с этой целью ИПП недостаточно эффективны, а их долгосрочное применение сопряжено с возникновением ряда нежелательных эффектов, среди которых отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Кроме того, ИПП не только не способны предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, но и, напротив, могут провоцировать развитие кишечных кровотечений. В связи с этим для защиты слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ целесообразно использовать ребамипид – препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Ребамипид изучен в многочисленных исследованиях (включая РКИ), в которых подтверждена его эффективность как для лечения, так и для профилактики гастро- и энтеропатии, ассоциированной с приемом антиагрегантов (в том числе ДАТ) и НПВП.

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

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



## РЕБАГИТ® СПОСОБУЕТ:

- 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>

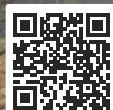
Ребамипид (Ребагит®) включен в Алгоритмы диагностики и лечения Российской научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Национального общества профилактической кардиологии (НОПК) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих оральные антиагреганты».<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.И., Колесова И.В., Алексеева Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92(11): 2. Гриневич В.Б., Губинина И.В., Пащенко 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. Бороваева И.Ю., Бунова М.В. и др. Особенности аспирино-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(2): 246-3. 4. Воробьева Е.М., Ткачева О.И. Повышение проницаемости кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакол. 2020; 27(3): 122-132. 5. Кашаурова Д.А., Ткачева О.И. Функция проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 247-4. 6. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антиагреганты. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапевт. 2022; 3 (приложение): 150–163.  
Уполномоченный представитель дистрибутора РН в РФ АО «ПРО.МЕД.СЭС», 116193, г. Москва, ул. 7-я Новокосинская, д. 15, стр. 1.  
Тел./факс: (495) 679-07-03, (895) 993-04-15; info@promedics.ru.



## Литература / References

- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;ehae177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
- Steg PG, Bhatt DL, Simon Tet al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(14):1309-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
- Nagata N, Sakurai T, Shimbo T et al. Acute Severe Gastrointestinal Tract Bleeding Is Associated With an Increased Risk of Thromboembolism and Death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1882-9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.028
- Laursen SB, Hansen JM, Hallas J et al. The excess long-term mortality in peptic ulcer bleeding is explained by nonspecific comorbidity. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):145-52. DOI: 10.3109/00365521.2014.992365
- Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. и др. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699
- Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V. et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy REGATTA results). *Therapeutic Archive* 2020;92(9):30-8. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699 (in Russian).
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152(4):706-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
- Shirav TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2018;27(4):443-50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Xie Y, Bowe B, Li T et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017;7(6):e015735. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Maggio M, Corsonello A, Ceda GP et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):518-23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2851
- Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2019;1582590. DOI: 10.1155/2019/1582590
- Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64(1):15-24. DOI: 10.1007/s10620-018-5292-0
- Watanabe T, Sugimori S, Kameda N et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(11):1279-82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
- Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):13133-8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13133
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):78-88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88
- Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):78-88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 (in Russian).
- Chen WC, Lin KH, Huang YT et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(12):1542-50. DOI: 10.1111/apt.14079
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Ребамипид как средство профилактики и лечения гастро- и энтеропатии, связанной с терапией антиагрегантами, антикоагулянтами и НПВП. *Терапия*. 2020;5(39):206-20. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.206-220
- Vorobyeva N. M., Tkacheva O. N. Rebamipide as a means of preventing and treating gastro- and enteropathy associated with therapy with antiplatelet agents, anticoagulants and NSAIDs. *Therapy*. 2020;5(39):206-20. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.206-220 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Вопросы безопасности антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в кардиологической практике. *Фарматека*. 2020;27(13):65-74. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.65-74
- Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Safety issues of antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiology practice. *Pharmateka*. 2020;27(13):65-74. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.65-74 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? *Терапия*. 2022; 56(4):134-40. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.134-140
- Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Safety of antithrombotic therapy in cardiology practice: how to protect the gastrointestinal mucosa? *Therapy*. 2022;56(4):134-140. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.134-140 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):51-6. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271
- Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety. *Clinical review for general practice*. 2023;4(6):51-56. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271 (in Russian).
- Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачева О.Н. Как повысить безопасность антитромботической терапии у кардиологических пациентов. *Терапия*. 2024;10(2):172-81. DOI: 10.18565/therapy.2024.2.172-180
- Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. How to improve the safety of antithrombotic therapy in cardiac patients. *Therapy*. 2024;10(2):172-81. DOI: 10.18565/therapy.2024.2.172-180 (in Russian).
- Zhang WT, Wang MR, Hua GD et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:730681. DOI: 10.3389/fphar.2021.730681
- Jia RJ, Wang XP, Zhang ZH et al. Effect of Rabepazole and Rebamipide in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Dual Antiplatelet Therapy in Elderly Patients with Coronary Heart Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221130746. DOI: 10.1177/10760296221130746
- Choe Y, Park JM, Kim JS et al. Drugs Effective for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs or Aspirin-induced Small Bowel Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2024. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001975
- Kim JE, Lee YC, Kim TS et al. Rebamipide Prevents the Hemoglobin Drop Related to Mucosal-Damaging Agents at a Level Comparable to Proton Pump Inhibitors. *Gut Liver* 2024. DOI: 10.5009/gnl230372
- Yamate S, Ishiguro C, Fukuda H et al. Continuous co-prescription of rebamipide prevents upper gastrointestinal bleeding in NSAID use for orthopaedic conditions: A nested case-control study using the LIFE Study database. *PLoS One* 2024;19(6):e0305320. DOI: 10.1371/journal.pone.0305320

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Воробьева Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

**Малая Ирина Павловна** – канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: malaya\_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

**Закиев Вадим Дмитриевич** – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zakiev\_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

**Ткачева Ольга Николаевна** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Поступила в редакцию: 18.11.2024

Поступила после рецензирования: 21.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Natalya M. Vorobyeva** – Dr. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

**Irina P. Malaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: malaya\_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

**Vadim D. Zakiev** – Res. Assist., Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zakiev\_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

**Olga N. Tkacheva** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Director, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Received: 18.11.2024

Revised: 21.11.2024

Accepted: 21.11.2024



# Метаболомные изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию

Л.М. Мусаева✉, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова

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

✉musaeva-93@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Ревматоидный артрит (РА) – это системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов и ведущее к их анкилозирования, а также поражению других органов и систем. Основными целями лечения РА являются снижение выраженности болевого синдрома, замедление темпа прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Несмотря на достижения в понимании РА, на сегодняшний день обнаружено мало клинически значимых биомаркеров для диагностики и контроля эффективности лекарственной терапии РА. Результаты научных исследований продемонстрировали, что в основе патогенеза РА лежат сложные биохимические реакции, в которых участвуют многочисленные метаболиты, возникающие в результате нарушений метаболических путей. Общий метаболизм РА не полностью изучен, и надежные метаболические маркеры для определения эффективности лечения на клеточно-молекулярном уровне в настоящее время отсутствуют. Метаболомика – это наука, которая изучает промежуточные и конечные продукты обмена веществ в организме на основании количественной оценки уровней и динамики различных метаболитов в биологических образцах (кровь, моча и синовиальная жидкость). Она может служить важным инструментом ранней диагностики РА, однако влияние лекарственной терапии на общий метаболизм до сих пор до конца не изучено.

**Цель.** Выявить изменения метаболомного профиля у пациентов с РА на фоне генно-инженерной биологической терапии.

**Материалы и методы.** Участники исследования были разделены на 3 группы: в группу пациентов с РА, не получающих противоревматическую терапию (РА de novo), были включены 14 человек, в группу пациентов, находящихся на генно-инженерной биологической терапии (РА-ГИБП), – 16 человек и в группу контроля (здоровые добровольцы) – 15 человек. Исследование метаболитов плазмы крови было проведено с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тройным квадрупольным анализатором. Выполнен корреляционный анализ значимых метаболитов в трех группах больных с активностью заболевания по DAS28, уровнем С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, наличием ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

**Результаты.** При сравнении метаболитов у больных во всех трех группах выявлено статистическое значимое различие уровней лейцина/изолейцина ( $p=0,010$ ), метаболитов триптофана: киневуринов ( $p<0,001$ ), орнитина ( $p<0,001$ ), фенилаланина ( $p<0,001$ ), валина ( $p=0,022$ ), длинноцепочечных ацилкарнитиннов C14, C14-OH, C16-1, C18 ( $<0,001$ ), – пролина ( $p<0,001$ ), глутамина ( $p<0,001$ ), тирозина ( $p<0,001$ ). Нами было выявлено статистическое различие в группах РА de novo и РА-ГИБП между метаболитами: фенилаланин ( $p=0,018$ ), валин ( $p=0,026$ ), метаболитами триптофана – киневурины ( $p=0,047$ ), лейцин/изолейцин ( $p=0,047$ ), при этом уровень метаболитов группы РА-ГИБП (тирозина и триптофана, орнитина, пролина) был близок к группе здоровых добровольцев.

**Заключение.** Метаболомика позволяет идентифицировать метаболиты, наиболее связанные с заболеванием, в частности с РА, что открывает новые возможности для повышения точности диагностики и персонализации терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метаболомное профилирование, метаболиты, биомаркеры.

**Для цитирования:** Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомные изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 62–69. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00518

## Metabolomic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs

Larisa M. Musaeva✉, Irina V. Menshikova, Svetlana A. Appolonova, Ksenya M. Shestakova

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

✉musaeva-93@mail.ru

## Abstract

**Background.** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic chronic autoimmune disease characterized by erosive and destructive joint lesions leading to their ankylosis, as well as damage to other organs and systems. The main types of RA treatment are reducing the severity of pain, slowing the rate of disease progression and improving the quality of life of patients. Despite advances in the treatment of RA, few significant biomarkers have been identified to date for the diagnosis and effectiveness of drug therapy control in RA. The results of scientific studies have shown that the pathogenesis of RA is based on complex biochemical phenomena involving metabolites arising from a variety of metabolic pathways. The overall metabolism of RA has not been fully studied, and the reliability of metabolic markers for the effectiveness of treatment at the cellular and molecular level is currently lacking. Metabolomics is a science that studies intermediate and conical products of metabolism depending on the quantitative assessment of the levels and dynamics of various metabolites in biological samples (blood, mocha and synovial fluid). metabolism is still not fully understood.

**Aim.** To identify changes in the metabolomic profile in patients with RA during biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs.

**Material and methods.** The study participants were divided into 3 groups: the group of patients with RA not receiving antirheumatic therapy "RA de novo" included 14 people, the group of patients undergoing genetic engineering biological therapy "RA-bDMARDs" – 16 people and the control group "healthy volunteers" – 15 people. The study of intestinal metabolites of blood was carried out using ultra-efficient liquid chromatog-

raphy in conjunction with a triple quadrupole analyzer. A correlation analysis of significant metabolites was performed in three groups of patients with active disease according to DAS28, CRP and ESR levels, the presence of RF and ACPA.

**Results.** When examining the metabolites of patients in all 3 groups, statistically significant levels of the following were identified: leucine/isoleucine ( $p=0.010$ ), lysine ( $p<0.001$ ), tryptophan metabolites (kyneurines ( $p<0.001$ ), ornithine ( $p<0.001$ )), phenylalanine ( $p<0.001$ ), valine ( $p=0.022$ ), long-chain acylcarnitine's (C14, C14-OH, C16-1, C18) ( $<0.001$ ), proline ( $p<0.001$ ), glutamine ( $p<0.001$ ), tyrosine ( $p<0.001$ ), aspartate ( $p<0.001$ ). We identified a statistical comparison in the "RA de novo" and "RA-bDMARDS" groups between metabolites: phenylalanine ( $p=0.018$ ), valine ( $p=0.026$ ), tryptophan metabolites – kyneurines ( $p=0.047$ ), leucine/isoleucine ( $p=0.047$ ), at this level of metabolites of the "RA-bDMARDS" group (tyrosine and tryptophan, ornithine, proline) was close to the group of healthy volunteers.

**Conclusion.** Metabolomics allows us to identify the metabolites most associated with a disease, particularly RA, which opens up new opportunities for improving diagnostic accuracy and personalizing treatment.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, metabolomic profiling, metabolites, biomarkers.

**For citation:** Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 62–69 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00518

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное инвалидизирующее заболевание, поражающее не только суставы, но и другие системы организма. Этиология заболевания является многофакторной, а распространенность его составляет 0,5–1% в промышленно развитых странах [1–3]. Основной целью лечения РА являются достижение и поддержание клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания, предупреждение развития инвалидизации пациентов [4]. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в терапии пациентов с РА. ГИБП преимущественно являются антителами, нацеленными на конкретные воспалительные пути. Несмотря на успех применения ГИБП, значительная доля пациентов (примерно 30–40%) недостаточно реагируют на эти биологические препараты [5, 6]. Более того, на сегодняшний день нет достоверных биомаркеров, отражающих тяжесть заболевания и эффективность терапии, поэтому решения о выборе метода лечения в основном принимаются на основании клинической картины, вероятности развития специфических побочных эффектов, предпочтений пациентов и затрат на лекарственные препараты [7]. Диагностика РА усложняется у ряда пациентов, так как сывороточные биомаркеры, а именно скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), могут предоставлять информацию об активности заболевания, но зависят от возраста и пола, наличия атеросклероза и других изменений в организме [8], а ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) зачастую бывают негативными. Таким образом, идентификация новых диагностических биомаркеров для выбора метода лечения является актуальной.

Благодаря достижениям в области анализа низкомолекулярных соединений в течение последнего десятилетия активно ведутся работы по оценке метаболомного профиля плазмы при различных заболеваниях, в том числе ревматических [9–12]. Учитывая, что при любом заболевании возникает дисбаланс циркулирующих аминокислот, что, в свою очередь, оказывает специфическое влияние на различные патофизиологические процессы и функции организма, их изучение представляется перспективным направлением для наилучшего понимания патогенеза конкретного заболевания, а

также поиска новых эффективных биомаркеров и терапевтических мишеней.

## Материалы и методы

В рамках исследования были обследованы 46 пациентов ревматологического отделения Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета в период 2022–2023 годов.

В 1-ю группу были включены пациенты с преимущественно ранней стадией РА ( $n=14$ ), не получающие базисную противоревматическую или ГИБП, во 2-ю группу были включены пациенты с РА, получающие ГИБП ( $n=15$ ), а 3-ю группу – группу контроля – составили лица без ревматологических и сердечно-сосудистых заболеваний ( $n=16$ ). Диагноз РА устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2021 г.) «Ревматоидный артрит» и классификационными критериями Американского колледжа ревматологов (2010 г.). Оценка активности заболевания у пациентов первых двух групп проводили при физиологическом осмотре пациента, принимая во внимание число болезненных, припухших суставов с последующей оценкой по индексу активности заболевания DAS28-СРБ. Рентгенологическую стадию определяли по Штейнбрюккеру [13], оценивали также класс функциональных нарушений. Пациентам на этапе стационарного обследования проводили оценку антропометрических показателей, общеклиническое обследование, оценку локального статуса, клинического анализа крови, стандартное биохимическое исследование, рентгенографическую оценку кистей и стоп.

Группы РА были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). У всех участников исследования были взяты образцы крови из вены после ночного голодания в пробирки, содержащие дегидратдикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Образцы крови центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 мин, и полученную плазму крови хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. В лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета был проведен метаболомный анализ полученных образцов, количественный анализ выполняли с использованием смеси изотопно-меченных стандартов исследуемых соединений. Инструментальный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии про-

водили на жидкостном хроматографе Agilent 1200, соединенном с трехкврупольным масс-спектрометром 6450С (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F 52,1×150,3 мкм (Supelco Inc., США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (Waters Inc., США).

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета и соответствовал этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей, изложенным в Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Больные трех групп были сопоставимы по полу, однако пациенты основных групп были старше контрольной группы. Во всех группах преобладали женщины: 1-я группа – 71,4% (n=10) женщин и 28,6% (n=4) мужчин; 2-я – 86,7% (n=13) и 13,3% (n=2); 3-я – 62,5% (n=10) и 37,5% (n=6) соответственно. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована среди пациентов 1 и 2-й групп в 71,4% (n=10) и 73,3% (n=11) случаев соответственно; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 35,7% (n=5) и 13,3% (n=2) первых двух групп соответственно и 6,2% (n=1) группы контроля; сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – у 14,3% (n=2) и 14,3% (n=2) 1 и 2-й групп, в группе контроля пациенты не страдали СД 2 ( $p=0,284$ ).

У пациентов имелись следующие факторы риска РА:

- курение: у 21,4% (n=3) – в 1-й группе, 13,3% (n=2) – 2-й, 12,5% (n=2) – группе контроля ( $p=0,764$ );
- ожирение: у 28,6% (n=4) – в группе РА de novo, 20,0% (n=3) – РА-ГИБП и 6,2% (n=1) – в группе контроля ( $p=0,270$ );
- заболевания пародонта: у 35,7% (n=5) – в 1-й группе, 33,3% (n=5) – 2-й;
- дислипидемия: у 78,6% (n=11) – в 1-й группе, 53,3% (n=8) – 2-й и 62,5% (n=10) – группе контроля ( $p=0,358$ ).

Пациенты, страдающие АГ, в обеих группах принимали антигипертензивные препараты – 71,4% (n=10) и 60% (n=9) соответственно. В группе РА-ГИБП 33,3% (n=5) принимали анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб), ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО: этанерцепт – 13,3% (n=2), адалимумаб – 40,0% (n=6), ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6: тоцилизумаб – 6,7% (n=1). В контрольной группе испытуемые не прини-

Таблица 1. Характеристика групп  
Table 1. Characteristics of groups

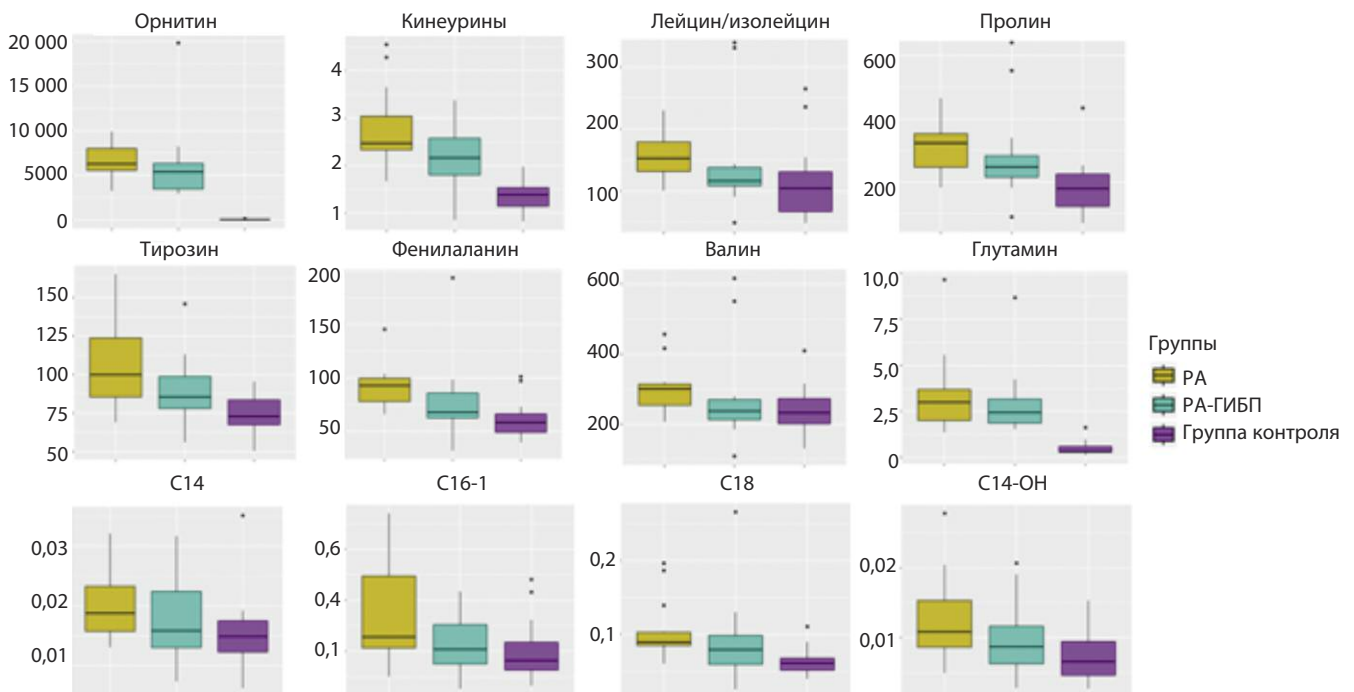
Показатели	Номер группы			P
	1 (РА de novo)	2 (РА-ГИБП)	3 (здоровые добровольцы)	
Возраст, Ме [IQR]	61,50 [57,00; 71,25]	57,00 [45,00; 62,00]	39,50 [30,00; 42,25]	$p3-p1 < 0,001$ ; $p3-p2=0,003$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [IQR]	27 [25; 30]	25 [24; 30]	22 [20; 27]	0,025; $p3-p1=0,036$
РФ, Ме [IQR]	26,50 [10,95; 46,60]	47,00 [28,00; 103,35]	5,00 [3,00; 6,25]	$p3-p1=0,011$ ; $p3-p2 < 0,001$
Рентгенологическая стадия (0–4), Ме [IQR]	2 [1; 2]	2 [2; 3]	–	$p1-p2=0,081$
Функциональная недостаточность (1–4), Ме [IQR]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	–	$p1-p2=0,143$
Активность DAS28, Ме [IQR]	4,60 [4,35; 5,02]	4,89 [3,90; 5,09]	–	$p1-p2=0,760$
АЦЦП, Ме [IQR]	10,00 [5,00; 18,75]	100,00 [32,50; 400,00]	–	$p1-p2=0,014$
ИБС, абс. (%)	5 (35,7%)	2 (13,3%)	1 (6,2%)	0,094
Курение, абс. (%)	3 (21,4%)	2 (13,3%)	2 (12,5%)	0,764
Ожирение, абс. (%)	4 (28,6%)	3 (20,0%)	1 (6,2%)	0,270
Заболевания пародонта, абс. (%)	5 (35,7%)	5 (33,3%)	0 (0,0%)	$p1-p2=0,176$
АГ, абс. (%)	10 (71,4%)	11 (73,3%)	0 (0,0%)	$p1-p2=0,134$
Прием антигипертензивных препаратов, абс. (%)	10 (71,4%)	9 (60,0%)	0 (0,0%)	$p1-p2=0,134$
Этанерцепт, абс. (%)	–	2 (13,3%)	–	$p3-p2=0,123$
Адалимумаб, абс. (%)	–	6 (40,0%)	–	$p3-p2=0,015$
Ритуксимаб, абс. (%)	–	5 (33,3%)	–	$p3-p2=0,035$
Тоцилизумаб, абс. (%)	–	1 (6,7%)	–	$p3-p2=0,360$



**Таблица 2. Анализ значимых метаболитов в зависимости от номера группы**  
*Table 2. Analysis of significant metabolites depending on the number of the group*

Показатели	Номер группы	Me	Q1-Q3	n	p
Кинеурины	1 (РА de novo)	2,47303	2,32986–3,03717	14	p1–p2=0,047; p3–p1<0,001; p3–p2=0,001
	2 (РА-ГИБП)	2,16477	1,80168–2,57222	15	
	3 (здоровый контроль)	173,8157964452	132,3566155235–194,7054876893	16	
Лейцин/ изолейцин	1 (РА de novo)	153,06	131,72–179,17	14	p1–p2=0,047; p3–p1<0,001; p3–p2=0,001
	2 (РА-ГИБП)	116,78	108,88–137,96	15	
	3 (здоровый контроль)	104,92	66,87–131,19	16	
Орнитин	1 (РА de novo)	6277,67	5560,01–8000,45	14	p1–p2=0,097; p3–p1<0,001; p3–p2<0,001
	2 (РА-ГИБП)	5379,26	3468,44–6329,90	15	
	3 (здоровый контроль)	56,81	44,39–79,14	16	
Фенилаланин	1 (РА de novo)	92,96	77,93–99,68	14	p1–p2=0,018; p3–p1<0,001; p3–p2<0,001
	2 (РА-ГИБП)	67,91	62,53–85,82	15	
	3 (здоровый контроль)	58,53	49,08–66,33	16	
Пролин	1 (РА de novo)	323,63	247,00–353,36	14	p1–p2=0,127; p3–p1<0,001; p3–p2=0,029
	2 (РА-ГИБП)	248,54	215,64–283,23	15	
	3 (здоровый контроль)	179,15	122,99–225,42	16	
Тирозин	1 (РА de novo)	99,98	85,51–123,76	14	p1–p2=0,116; p3–p1=0,001; p3–p2=0,002
	2 (РА-ГИБП)	85,61	78,14–98,65	15	
	3 (здоровый контроль)	72,86	67,51–83,56	16	
Валин	1 (РА de novo)	301,65	255,09–314,97	14	p1–p2=0,033; p3–p1=0,003; p3–p2=0,001
	2 (РА-ГИБП)	238,47	213,79–270,14	15	
	3 (здоровый контроль)	233,40	201,60–273,53	16	

**Рис. 1. Анализ значимых метаболитов в зависимости от группы.**  
*Fig. 1. Analysis of significant metabolites depending on the group.*

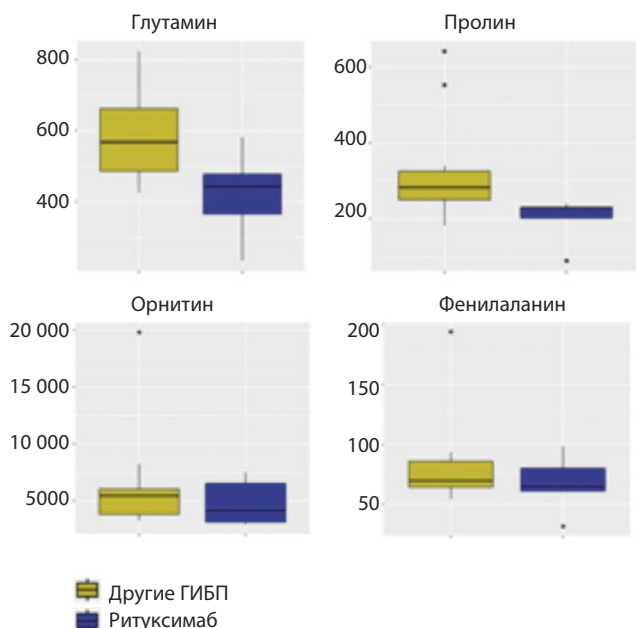


мали никаких лекарственных препаратов. Пациенты групп РА de novo и РА-ГИБП были сопоставимы по активности заболевания DAS28 ( $p=0,760$ ), рентгенологической стадии ( $p=0,081$ ), функциональной недостаточности ( $p=0,143$ ), уровню РФ ( $p=0,067$ ), СОЭ ( $p=0,205$ ), однако различались по уровню АЦЦП ( $p<0,001$ ) и СРБ

( $p=0,016$ ). Полная характеристика групп представлена в табл. 1.

Проведена количественная оценка метаболитов во всех трех группах. При сравнении результатов значимых метаболитов в трех группах с поправкой на возраст было выявлено статистическое значимое различие

**Рис. 2. Влияние ритуксимаба на уровень значимых метаболитов.**  
 Fig. 2. Effects of rituximab on the levels of significant metabolites.



уровней: лейцина/изолейцина ( $p=0,001$ ), метаболитов триптофана (кинеуринов ( $p<0,001$ ), орнитина ( $p<0,001$ ), фенилаланина ( $p<0,001$ ), валина ( $p=0,003$ ), длинноцепочных ацилкарнитинов (C14, C14-ОН, C16-1, C18;  $p<0,001$ ), пролина ( $p<0,001$ ), глутамина ( $p<0,001$ ), тирозина ( $p<0,001$ ); табл. 2. При этом было выявлено статистически значимое различие в группе РА de novo и РА-ГИБП между метаболитами: фенилаланин ( $p=0,018$ ), валин ( $p=0,026$ ), метаболитами триптофана – кинетуринов ( $p=0,047$ ), лейцин/изолейцин ( $p=0,047$ ); рис. 1. Что важно, уровень метаболитов группы РА-ГИБП (ти-

розина и триптофана, орнитина, пролина) был близок к группе контроля.

С помощью корреляционного анализа были исследованы взаимосвязи между концентрациями метаболитов и активностью РА по DAS28, рентгенологической стадией, функциональными нарушениями, показателями липидного профиля, уровнем СРБ, сопутствующими заболеваниями (АГ, СД 2, ИБС) и факторами риска РА. При сравнении групп больных РА была установлена обратная корреляционная связь активности (индекса DAS28) и АЦЦП с уровнем глутамина ( $p=0,005$  и  $p=0,039$  соответственно) и прямая корреляционная связь АЦЦП с уровнем пролина ( $p=0,02$ ). У пациентов, негативных по РФ, уровень валина и фенилаланина был выше, чем у РФ-позитивных ( $p=0,017$ ,  $p=0,041$  соответственно).

Проведена оценка влияния используемых препаратов на уровни метаболитов у больных 2-й группы: у пациентов, принимающих ритуксимаб, уровень глутамина ( $r=443$ ,  $p=0,046$ ) и пролина ( $r=229$ ,  $p=0,037$ ) статистически был ниже, выявлена также статистически незначимая тенденция к снижению уровня орнитина и фенилаланина (рис. 2). Уровень длинноцепочного ацилкарнитина C16-1 снизился на фоне приема ритуксимаба ( $r=0,00942$ ,  $p=0,014$ ), также была выявлена тенденция к снижению C14 и C18 ацилкарнитинов (рис. 3). Среднецепочный ацилкарнитин C8-1 и короткоцепочный ацилкарнитин C5 также статистически значимо снизились у пациентов, принимающих ритуксимаб ( $p=0,020$  и  $p=0,049$  соответственно). У пациентов, принимающих адалимумаб, уровень C16-1, глутамина и кинетуринов статистически значимо повысился ( $r=0,02955$ ,  $p=0,024$ ;  $r=609,02$   $p=0,034$  и  $r=2,37$ ,  $p=0,049$  соответственно); рис. 4. При анализе группы

**Рис. 3. Влияние ритуксимаба на уровень ацилкарнитинов.**  
 Fig. 3. Effects of rituximab on the levels of acylcarnitines.

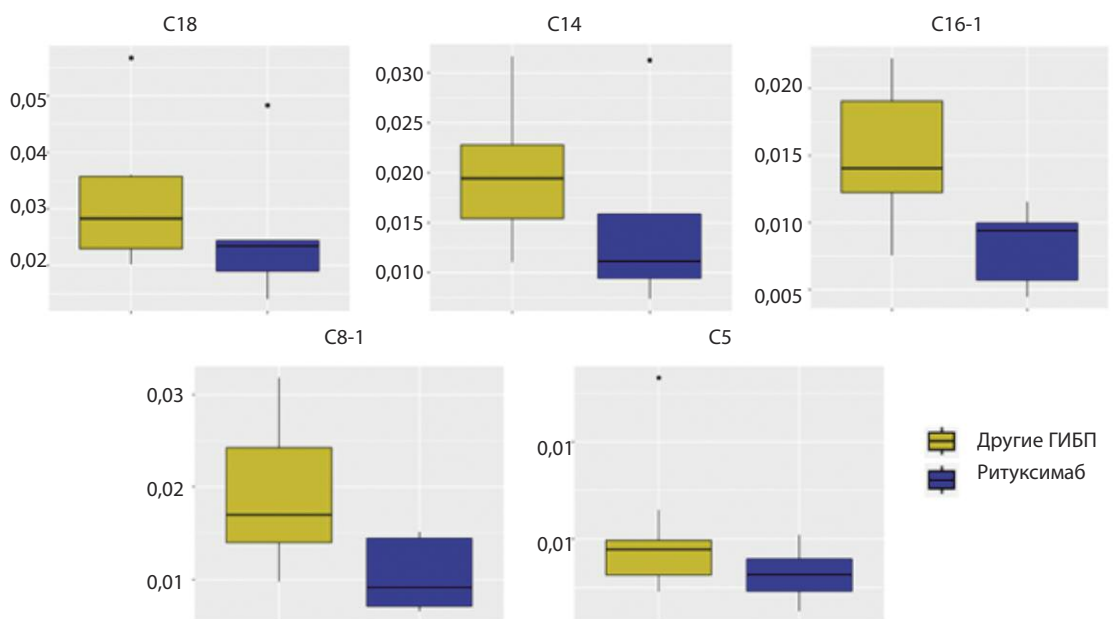
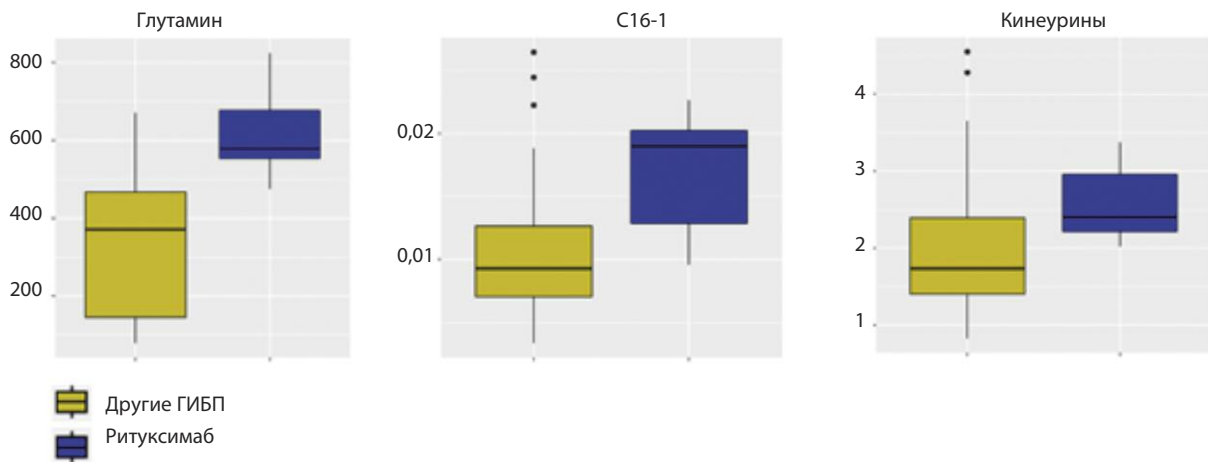


Рис. 4. Влияние адалимумаба на уровень метаболитов.  
Fig. 4. Effects of adalimumab on metabolite levels.



РА-ГИБП не было выявлено статистически значимых изменений СРБ, РФ, АЦЦП, активности РА по DAS28 в зависимости от приема адалимумаба. Статистически значимых изменений метаболитов на фоне приема этанерцепта и тоцилизумаба выявлено не было.

## Обсуждение

Большинство производимых внутриклеточных метаболитов участвует в регуляции биохимических реакций, которые составляют клеточную метаболическую сигнальную сеть, играющую роль в регуляции роста, дифференцировке и смерти клеток [15]. Многие состояния связаны с уменьшением/увеличением конкретных метаболитов, поскольку метаболиты являются продуктами клеточных систем и широко исследуются для установления связи между заболеванием и метаболическими профилями [16–20], и РА не является исключением. Повышенные уровни аминокислот с разветвленными боковыми цепями – ВСАА (лейцина, изолейцина, валина) вызывают окислительный стресс и увеличение выработки активных форм кислорода (ROS) как через НАДФН-оксидазу, так и через митохондрии, а также активацию сигнальной системы Akt-mTOR, способствуя увеличению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α [21, 22]. У наших пациентов было выявлено статистически значимое снижение уровня ВСАА в группе РА-ГИБП при сравнении с RA de novo, кроме того, уровень ВСАА группы РА-ГИБП был сопоставим с группой здорового контроля, что может говорить об эффективности применяемой генно-инженерной терапии.

По данным литературы, у больных РА было обнаружено повышенное содержание аминокислот, связанных с метаболизмом аргинина, включая цитруллин, орнитин и пролин, по сравнению со здоровыми людьми [23, 24]. В предыдущих исследованиях было показано, что метаболизм пролина тесно связан с РА [25], а его деградация сопряжена с энергетическим потреблением при длительном течении РА [26]. Было также обнаружено, что циркулирующие уровни орнитина повышены

у пациентов со скелетно-мышечными болями [27]. Мы обнаружили, что уровень пролина у пациентов на фоне приема ГИБП был ниже, чем у пациентов, не применяющих противоревматическую терапию, а на фоне приема ритуксимаба уровень пролина статистически значимо был ниже, чем на фоне приема других ГИБП, хотя механизмы этих изменений остаются неизвестными. Орнитин образуется из аргинина и может метаболизироваться в цитруллин, коллаген или глутамат [28]. Было также обнаружено повышение уровня циркулирующего орнитина у пациентов со скелетно-мышечными болями, кроме того, орнитин важен для синтеза коллагена и заживления ран. РА может привести к деградации хряща и кости с хроническим дегенеративным состоянием. Таким образом, вполне вероятно, что повышенный уровень орнитина может быть частью компенсаторного или восстановительного механизма для костно-хрящевой ткани при РА. Глутамин, в свою очередь, приводит к высвобождению ВСАА, глутамата, аспартата и аспарагина [29, 30]. У пациентов на фоне приема ритуксимаба уровень глутамина был статистически ниже, а уровень орнитина имел тенденцию к уровню здоровой когорты. Более того, концентрация глутамата в синовиальной жидкости увеличивается более чем в 50 раз у пациентов с РА [31], что, как было обнаружено, стимулирует экспрессию ФНО-α [32]. Орнитин, пролин, глутамин являются предшественниками глутамата, поэтому повышенные уровни этих аминокислот могут влиять на экспрессию ФНО-α посредством воздействия глутамата. В нашем исследовании уровни этих аминокислот были повышены у пациентов RA de novo и были ниже у пациентов РА-ГИБП.

Повышенные концентрации длинноцепочечных ацилкарнитинов отражают дисфункциональный метаболизм жирных кислот в митохондриях (недостаточное β-окисление) и, как следствие, способствуют воспалению [33]. Они повышают концентрации ФНО-α и ИЛ-17 в плазме и снижают концентрацию ИЛ-10-цитокина, подавляющего воспаление [34]. Аналогичным образом было показано, что вызванное лекарствами снижение

доступности ацилкарнитинов снижает накопление макрофагов и моноцитов также снижает уровень циркулирующих воспалительных цитокинов [35]. Это, вероятно, связано с уменьшенным накоплением ацилкарнитинов в клетках. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что ферменты и белки, участвующие в транспорте и производстве ацилкарнитинов, могут служить потенциальными лекарственными мишенями для ослабления воспалительных процессов при хронических заболеваниях. В нашем исследовании на фоне применения ГИБП было выявлено снижение длинноцепочечных ацилкарнитинов, таких как C14, C14-OH, C16-1, C18, что свидетельствует об эффективности применяемой терапии.

### Заключение

РА – заболевание со сложным патогенезом. Активность РА, его прогрессирование и риск побочных эф-

фектов зависят от многих факторов. Основной целью лечения РА является достижение низкой активности или клинической и лабораторной ремиссии. Для достижения данной цели одним из ключевых шагов является рациональный подбор противоревматической терапии. Для оценки эффективности терапии помимо традиционных шкал и лабораторных показателей необходимы новые ключевые маркеры эффективности терапии, которыми могут быть метаболиты или метаболические пути. Метаболомика открывает новые возможности для дальнейшего изучения патогенеза РА, поскольку позволяет идентифицировать метаболиты, наиболее связанные с заболеванием, поэтому наши данные могут являться первыми шагами для улучшения персонализации терапии.

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

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

### Литература / References

1. Мазуров В.И. и др. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 2021. Mazurov V.I. et al. Clinical Rheumatology. Guide for Physicians. 2021 (in Russian).
2. Wolfe AM, Kellgren JH, Masi AT. The epidemiology of rheumatoid arthritis: a review. II. Incidence and diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis* 1968;19:524-9.
3. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:S265-S272. DOI: 10.1186/ar578
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229. DOI: 10.1186/ar2669
5. Pashanova OV, Lopatina NB, Krivosheev SA, Baranova NY. Comparative Analysis of Approaches and Treatment Results of Patients with Early and Nonearly Rheumatoid Arthritis. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7(17):2802-6.
6. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.
8. Gavigan K, Nowell WB, Serna MS et al. Barriers to treatment optimization and achievement of patients' goals: perspectives from people living with rheumatoid arthritis enrolled in the ArthritisPower registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):4.
9. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(8):1606-10.
10. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В. и др. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9):59-62. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V. et al. Metabolomic Profiling of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(9):59-62 (in Russian).
11. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics—a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta* 2010;659(1-2):23-33.
12. Leichter AB, Nuoffer JM, Ceglarek U et al. Serum amino acid profiles and their alterations in colorectal cancer. *Metabolomics* 2012;8(4):643-53.
13. Semerano L, Roméo PH, Boissier MC. Metabolomics for rheumatic diseases: has the time come? *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1325-6.
14. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. 2021. Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines. Approved by the Ministry of Health of Russia. 2021 (in Russian).
15. Yang XY, Zheng KD, Lin K et al. Energy Metabolism Disorder as a Contributing Factor of Rheumatoid Arthritis: A Comparative Proteomic and Metabolomic Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0132695.
16. Wrzosek L et al. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury. *Gut* 2021;70:1299-308.
17. Genchi A et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat Med* 2023. DOI: 10.1038/s41591-022-02097-3
18. Gong Y et al. Metabolic-pathway-based subtyping of triple-negative breast cancer reveals potential therapeutic targets. *Cell Metab* 2021;33:51-64.e59.
19. Wrzosek L et al. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury. *Gut* 2021;70:1299-308.
20. Ogawa T et al. Novel regulation of cardiac branched-chain amino acid metabolism through AMP deaminase: a possible therapeutic target for diabetic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;41:ehaa946.3619.
21. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radic Biol Med* 2017;104:165-77.
22. Neishabouri SH, Hutson SM, Davoodi J. Chronic activation of mTOR complex 1 by branched chain amino acids and organ hypertrophy. *Amino Acids* 2015;47(6). DOI: 10.1007/s00726-015-1944-y. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25721400.
23. Trang LE, Fürst P, Odebäck AC, Lövgren O. Plasma amino acids in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985;14(4):393-402.
24. Partsch G, Tausch G, Eberl R. Plasma amino acid level in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and its variation during age. *Z Rheumatol* 1978;37(3-4):105-11.
25. He Z, Liu Z, Gong L. Biomarker identification and pathway analysis of rheumatoid arthritis based on metabolomics in combination with ingenuity pathway analysis. *Proteomics* 2021;21(11-12):e2100037.
26. Pandhare J, Donald SP, Cooper SK, Phang JM. Regulation and function of proline oxidase under nutrient stress. *J Cell Biochem* 2009;107(4):759-68.
27. Andonian BJ, Johannemann A, Hubal MJ et al. Altered skeletal muscle metabolic pathways, age, systemic inflammation, and low cardiorespiratory fitness associate with improvements in disease activity following high-intensity interval training in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):187.

28. Marini JC, Didelija IC, Castillo L, Lee B. Plasma arginine and ornithine are the main citrulline precursors in mice infused with arginine-free diets. *J Nutr* 2010;140(8):1432-7.
29. Curi R, Newsholme P, Procopio J et al. Glutamine, gene expression, and cell function. *Front Biosci* 2007;12:344-57.
30. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K et al. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* 2018;10(11):1564.
31. McNearney T, Speegle D, Lawand N et al. Excitatory amino acid profiles of synovial fluid from patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(3):739-45.
32. McNearney T, Baethge BA, Cao S et al. Excitatory amino acids, TNF- $\alpha$ , and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *Clin Exp Immunol* 2004;137(3):621-7.
33. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Kuka J et al. Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacol Rev* 2022;74(3):506-51.
34. McCain CS, Gillingham MB, Knotts TA et al. Blood cytokine patterns suggest a modest inflammation phenotype in subjects with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Physiol Rep* 2019;7(6):e14037.
35. Vilskersts R, Kuka J, Liepinsh E et al. Methyl- $\gamma$ -butyrobetaine decreases levels of acylcarnitines and attenuates the development of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2015;72:101-7.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мусаева Лариса Магомедовна** – аспирантка каф. госпитальной терапии, врач-терапевт Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: musaeva-93@mail.ru

**Меньшикова Ирина Вадимовна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1, зав. ревматологическим отд-нием Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Апполонова Светлана Александровна** – канд. хим. наук, доц. каф. фармакологии, рук. Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Шестакова Ксения Михайловна** – канд. фарм. наук, зав. лаб. биоинформатики и фармакологического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Поступила в редакцию: 23.09.2024

Поступила после рецензирования: 30.09.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Larisa M. Musaeva** – Graduate Student, physician at University Clinical Hospital No.1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: musaeva-93@mail.ru

**Irina V. Menshikova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, department head at University Clinical Hospital No.1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Svetlana A. Appolonova** – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Ksenya M. Shestakova** – Cand. Sci. (Pharm.), head of the laboratory, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Received: 23.09.2024

Revised: 30.09.2024

Accepted: 03.10.2024



# An observational study on utilization, safety and efficacy of corticosteroids in otorhinolaryngology and pulmonary medicine patients in a tertiary care teaching hospital

Sandra Susan Binu, Reshma, Kripa Sujith, Ganesh P. Surahonne, Jitto Tomy

Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Davangere, India

## Abstract

**Introduction.** Corticosteroids, commonly referred to as steroids, are anti-inflammatory medications primarily utilized to decrease inflammation and suppress the immune system. Drug utilization plays an important role in medical practice for providing rationality in prescribing medications.

**Objectives.** To evaluate the utilization and efficacy of corticosteroids in patients and to assess the prescribing pattern, demographics, and clinical variables such as drug interaction, and adverse drug reactions associated with corticosteroid administration.

**Methodology.** A prospective Cross-sectional study was conducted in a tertiary care teaching hospital for a period of 6 months. The sample size of the study was 255 (125-pulmonary medicine and 130-ENT). The study obtained ethical approval from the Institutional Ethics Committee at Bapuji Pharmacy College in Davangere. Data were collected from the subjects who participated in the survey who met inclusion criteria.

**Results.** The study included 255 participants in total, 147 of whom were male and 108 of whom were female and had been prescribed with corticosteroids. Most of the patients were in the 61–70 age range. The most often recommended form of treatment for the individuals was monotherapy. The most administered corticosteroids for the patients were Hydrocortisone. Patients are prescribed Mometasone as a corticosteroid with the least frequency. To provide corticosteroids most preferred route of administration was parenteral. A combination of Dexamethasone and Beclomethasone was commonly administered in dual therapy. Formoterol plus budesonide was commonly used in conjunction with bronchodilators. Headache and weight gain were the most frequent side effects of using corticosteroids. Patients in pulmonary medicine are typically prescribed hydrocortisone and budesonide as corticosteroids.

**Conclusion.** According to this study, the majority of patients responded well to corticosteroid treatment. Most patients found corticosteroids to be safe, while some experienced adverse drug reactions (ADRs). Adverse effects were reported in pulmonary instances, however no adverse effects were observed in ENT patients.

**Keywords:** corticosteroids, steroids, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, ear nose throat, ENT, adverse drug reactions, ADRs.

**For citation:** Binu S.S., Reshma, Sujith K., Surahonne G.P., Tomy J. An observational study on utilization, safety and efficacy of corticosteroids in otorhinolaryngology and pulmonary medicine patients in a tertiary care teaching hospital. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 70–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00519

## Наблюдательное исследование по оценке использования, безопасности и эффективности кортикостероидов у пациентов оториноларингологического и пульмонологического отделений специализированной университетской клиники

Сандра Сьюзан Бину, Решма, Крипа Судит, Ганеш П. Сурахонн, Житто Томи

Кафедра фармацевтической практики, Фармацевтический колледж Бапуджи, Давангере, Индия

## Аннотация

**Введение.** Кортикостероиды, обычно называемые стероидами, – это противовоспалительные средства, используемые в первую очередь для уменьшения воспаления и подавления иммунной системы. Использование лекарственных средств играет важную роль в медицинской практике, обеспечивая рациональность назначения лекарств.

**Цели.** Оценить использование и эффективность кортикостероидов у пациентов, а также изучить схему назначения, демографические данные и клинические показатели, такие как лекарственное взаимодействие и нежелательные лекарственные реакции, связанные с введением кортикостероидов.

**Методы.** Проспективное поперечное исследование проводили на базе специализированной университетской клиники в течение 6 мес. Размер выборки составил 255 человек (125 пациентов пульмонологического профиля и 130 пациентов оториноларингологического профиля). Исследование было одобрено этическим комитетом Фармацевтического колледжа Бапуджи в Давангере. Были получены данные соответствовавших критериям включения в исследование лиц, которые приняли участие в опросе.

**Результаты.** Всего в исследование включили 255 человек (147 мужчин и 108 женщин), которым были назначены кортикостероиды. Возраст большинства пациентов составлял 61–70 лет. Наиболее часто рекомендуемым пациентам вариантом лечения была монотерапия. Наиболее часто применяемым кортикостероидом был гидрокортизон. Реже всего пациентам назначали мометазон. Кортикостероиды предпочитали вводить парентерально. В качестве двухкомпонентной терапии обычно применяли комбинацию дексаметазона и беклометазона. Формотерол и будесонид обычно использовали в сочетании с бронходилататорами. Головная боль и увеличение массы тела были самыми частыми побочными эффектами использования кортикостероидов. Пациентам пульмонологического профиля обычно назначали такие кортикостероиды, как гидрокортизон и будесонид.

**Выводы.** Исследование показало, что большинство пациентов хорошо реагировали на лечение кортикостероидами. Большая часть пациентов сочла кортикостероиды безопасными, в то время как у других пациентов имели место нежелательные лекарственные реакции. Побочные эффекты были зафиксированы у пациентов пульмонологического профиля, а у пациентов оториноларингологического профиля их не было.

**Ключевые слова:** кортикостероиды, стероиды, хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, оториноларинголог, ЛОР, нежелательные лекарственные реакции, НЛР.

**Для цитирования:** Бину С.С., Решма, Судит К., Сурахоун Г.П., Томи Ж. Наблюдательное исследование по оценке использования, безопасности и эффективности кортикостероидов у пациентов оториноларингологического и пульмонологического отделений специализированной университетской клиники. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 70–75. DOI: 10.47407/kg2024.5.11.00519

## Introduction

Steroids, commonly known as corticosteroids, are anti-inflammatory medications prescribed for a range of conditions [1]. These drugs are synthetic analogs of hormones that are naturally produced by the adrenal glands, which are small glands situated above the kidneys. The major purposes of corticosteroids are immune system suppression and inflammation reduction [1]. Additionally, corticosteroids may be used to replace specific hormones that the body is unable to manufacture on its own, like in the case of Addison's disease patients [1]. Corticosteroids have demonstrated remarkable effectiveness in treating both acute and chronic inflammatory conditions; cortisol was first isolated in 1950 [5]. Oral corticosteroids (OCS) are used with caution despite their therapeutic efficacy because of potentially serious side effects, including osteoporosis, bone fractures, and increased susceptibility to infections, hyperglycaemia, and obesity [5]. To treat a variety of disorders, glucocorticoids are frequently utilized as effective immunosuppressive and anti-inflammatory medications [4]. They do, however, also come with a multitude of adverse effects. In general, corticosteroids are referred to as "steroids"; they significantly reduce symptoms and provide notable effects in a variety of illnesses. Healthcare professionals commonly prescribe corticosteroids due to their potent anti-inflammatory and immune-modulating properties [4]. Corticosteroids are most commonly prescribed to patients with respiratory diseases like asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [4]. The method of administration for these medications varies based on several factors, with the specific condition being treated being the most significant.

## Otorhinolaryngology

This medical specialty focuses on diagnosing and treating conditions related to the ears, nose, and throat. Professionals in this field are trained in both surgery and medical practices [10]. This category includes mostly inflammatory conditions of nose, ear, and throat. In this condition physicians are generally prescribed with the anti-inflammatory, that is, corticosteroids [10]. The study encompasses diseases affecting the outer ear, middle ear and mastoid, and inner ear, and adjacent structures including the facial nerve and lateral skull base.

## Pulmonary medicine

Pulmonary medicine is a comprehensive medical specialty that focuses primarily on diseases affecting the lungs, including asthma, pneumonia, allergies, COPD, lung cancers and infectious lung disease. Additionally, it encompasses fields such as critical care and sleep medicine [1].

## Drug utilization

Drug utilization, as defined by the World Health Organisation is the "marketing, distribution, prescription, and uses of drugs in the society, with special emphasis on the resulting medical, social and economic consequences" [5, 10]. Drug utilization trends serve as valuable exploratory tools for understanding the role of medications in medical practice. They are crucial for promoting the rational use of drugs and implementing effective interventions [5]. Rational drug use involves the concept of appropriateness, which must be evaluated in relation to treatment, concomitant diseases that may contraindicate or interfere with chosen therapy, and the patients other drug usage, including potential interactions [10].

## Safety and efficacy

Safety is defined in terms of risk and efficacy in terms of a benefit. Both are discussed in terms of probability and magnitude of benefit and harm [15]. A drug is effective if it has 'the effect it purports or is represented to have under the conditions of use prescribed, recommended, or suggested in the proposed labelling thereof.' Safety represents "a value judgement of the acceptability of risk." Risk can be defined as "a measure of the probability and severity of harm to human health" [15].

## Objectives

Primary objectives: To evaluate the utilization and efficacy of corticosteroids in patients and to assess the prescribing pattern, demographics, and clinical variables such as adverse drug reactions associated with corticosteroid administration.

Secondary objectives: To assess the patient's knowledge about the use of corticosteroids and to provide appropriate counselling to patients.

## Materials & methods

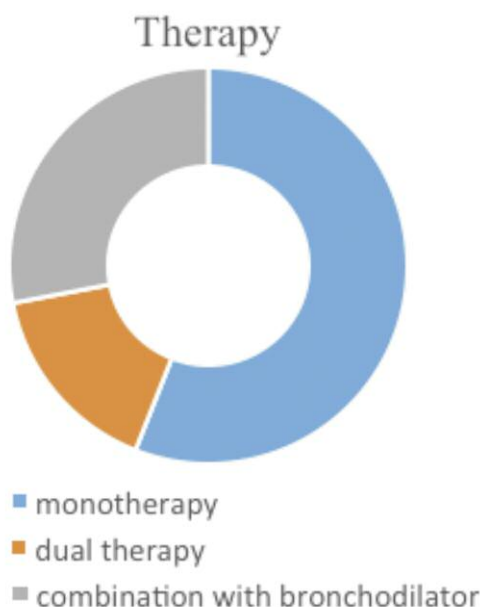
A prospective cross-sectional descriptive study was conducted at Shamanur Shivashankarappa Institute of Medical Sciences and Research Centre (SSIMS & RC) in Davangere over a period of six months. The study included 255 patients from both the ENT and Pulmonary Medicine departments, with the inclusion criteria of patients aged one and above who received any category of corticosteroid therapy in these departments, regardless of sex, and included both inpatient and outpatient participants. Exclusion criteria comprised critically ill patients, pregnant and lactating women, HIV and cancer chemotherapy patients, unwilling participants, and those with mental disabilities. Data were collected from treatment charts, patient case notes, Lexi-comp, and lab investigation reports. Materials such as a

data collection form, drug information leaflets, Lexicomp for identifying drug interactions, and a corticosteroid ADR questionnaire were used in the study. Ethical clearance was obtained from the Institutional Ethical Committee in Davangere. The study enrolled patients prescribed with corticosteroids and caretakers of pediatric patients from both departments, collecting demographic details such as comorbidities, age, sex, and educational status, and assessing ADRs caused by corticosteroids using a self-prepared questionnaire. Data were represented graphically and analysed using Fisher's exact test.

**Results**

A Prospective cross-sectional descriptive study was conducted on 255 patients from both the Pulmonary medicine and otorhinolaryngology departments. We analysed the drug utilization pattern, safety, and efficacy of corticosteroids prescribed for the same. A total of 255 patients were included in the study. Out of which, 125 (49%) are from Pulmonary medicine and 130 (51%) are from the otorhinolaryngology department. The highest number of patients prescribed with corticosteroids was found between the age group of 61 to 70 years (18%) and the lowest between 81 – 90 (8%). In our study, 147 (57.6%) patients were men and 108 (42.4%) were women. In the study population, 175 (68.6%) were not found to have any additive habits, 59(19.7%) patients were smokers, 40(13.3%) patients were alcoholics and 22 (7.3%) were tobacco chewers. Out of 255

Fig. 1. Distribution based on the therapy.



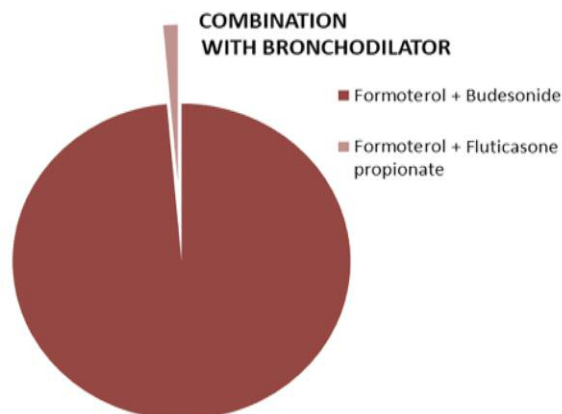
patients, 143 (56%) patients were prescribed with monotherapy, 40(16%) patients were prescribed with dual therapy, 21(8%) patients were given with combination of corticosteroid with bronchodilator (Figure 1).

Hydrocortisone was the most frequently prescribed corticosteroids for the patients (29%) followed by Deflazacort and Fluticasone (17%). The least prescribed corticosteroids were Mometasone furoate (2%) (Table 1).

Monotherapy	No of cases (N=143)	Percentage (%)
Hydrocortisone	40	29
Deflazacort	25	17
Fluticasone	25	17
Dexamethasone	17	12
Budesonide	14	10
Methylprednisolone	12	8
Beclomethasone	7	5
Mometasone Furoate	3	2

Dual therapy	No of cases (N=40)	Percent (%)
Dexamethasone + Beclomethasone	10	25.0
Hydrocortisone + Budesonide	9	22.5
Budesonide + Methylprednisolone	8	20.0
Budesonide + Dexamethasone	4	10.0
Deflazacort + Fluticasone	2	5.0
Hydrocortisone + Methylprednisolone	1	2.5
Hydrocortisone + Dexamethasone	1	2.5
Hydrocortisone + Fluticasone	1	2.5
Methylprednisolone + Deflazacort	1	2.5
Mometasone Furoate + Fluticasone	1	2.5
Dexamethasone + Hydrocortisone	1	2.5
Fluticasone + Beclomethasone	1	2.5

Fig. 2. Corticosteroids prescribed as combination.



Parenteral route (30%) is the mostly prescribed route followed by oral (23%) for monotherapy.

Dexamethasone and beclomethasone were the most frequently used dual therapy (25.0%) (Table 2).

Parenteral and nasal (32%) routes were mostly prescribed in dual therapy followed by topical (25%). Budesonide with formoterol 98.6% was mostly prescribed combination therapy for the patients (Figure 2).



**Table 3. Patient distribution based on particular adverse effects**

Adverse events	No of cases (N=32)	Percentage (%)
Headache	17	53.1
Weight gain	9	28.1
Increased appetite	4	12.5
Irritability	1	3.1
Cushing syndrome	1	3.1

**Table 4. Comparison of therapy between pulmonary medicine and otorhinolaryngology**

Therapy	Pulmonary cases (N=125)	ENT cases (N=130)
Monotherapy	43	100
Dual therapy	21	19
Combination therapy	61	11
Total	125	130

Fisher's Exact test,  $p < 0.001$ , Sig.

**Table 5. Comparison of adverse effects present between pulmonary medicine and ENT departments**

Adverse events	Pulmonary medicine cases (N=125)	ENT cases (N=130)
Present	32	0
Absent	93	130

Fisher's Exact test,  $df=1$ ,  $p < 0.001$ , Sig.

Out of 72 patients, 71 (98.6%) were given with nasal followed by oral I (1.4%) in combination therapy. Out of 255 patients, 32 (12.5%) had adverse events and 223 (87.5%) had no adverse events. Out of 32 patients, 14 (43.8%) used corticosteroid for 3 months followed by 10 (31.3%) used for 12 months and 7 (21.9%) used for 6 months and 1 (3.1%) used for 24 months. Out of 32 patients, headache was most identified adverse event in 17 (53.1%) patients followed by weight gain was seen in 9 (28.1%) patients and 4 (12.5%) patients presented with increased appetite, cushing syndrome and irritability was identified in 1 (3.1%) patient (Table 3).

Out of 143 patients, those prescribed with Hydrocortisone 15 patients presented adverse events and those prescribed with Budesonide and Methylprednisolone 2 patients presented adverse events. Out of 49 patients, those prescribed with hydrocortisone with budesonide and budesonide with methylprednisolone 2 presented with adverse events those prescribed with hydrocortisone with methylprednisolone 1 presented with adverse event and those given with hydrocortisone with fluticasone and methylprednisolone with deflazacort 1 presented with adverse event. By using Fisher exact test, the P value was found to be  $< 0.05$  which was significant. Out of 72 patients, those prescribed with formoterol + budesonide combination 6 presented with adverse event. Out of 255 patients, only monotherapy was given to 43 patients from pulmonary medicine and 100 patients from ENT.

Dual therapy was given to 21 patients from pulmonary medicine and 19 patients from ENT. Combination therapy was given to 61 patients from pulmonary medicine and 11 from ENT (Table 4).

32 pulmonary cases were presented with adverse effects and no effects were seen in ENT cases (Table 5).

Hydrocortisone is the mostly prescribed corticosteroid among pulmonary medicine patients. Deflazacort and fluticasone are the mostly prescribed among ENT patients. Hydrocortisone and budesonide are the corticosteroids mostly prescribed for the Pulmonary medicine patients. Dexamethasone and beclomethasone are the drugs mostly prescribed for ENT patients. Formoterol + budesonide is the most commonly prescribed combination therapy among pulmonary and ENT patients.

### Discussion

The present study was conducted among 255 patients in South India for 6-month period. The aim of the study was to evaluate utilization, safety, and efficacy of corticosteroids in patients and to assess the prescribing pattern, demographics, and clinical variables such as drug interaction, adverse drug reactions associated with corticosteroid administration, to assess the patient knowledge about the use of corticosteroids and to provide appropriate counselling to patients. In this study out of 255 patients there were 125 from pulmonary medicine and 130 from otorhinolaryngology department. Corticosteroids being widely used powerful anti-inflammatory and immunosuppressive agents and have become one of the most prescribed drugs in acute and chronic inflammatory diseases. Corticosteroids though are lifesaving drugs; it produces adverse reactions which may be mild or life threatening. This study included 255 patients out of which 147 (57.6%) were male and 108 (42.4%) were female where males was more compared to females as similar in study conducted by Mani Pandey et al. [12], however in the study conducted by Makbul Hussain Chowdhury et al. [5] the female patients was more compare to male patients.

In the present study age wise distribution, 34 (13.3%) was prescribed with corticosteroid in age group less than 10 years, 16 (6.3%) patients in 11–20 years, 22 (8.6%) in 21–30 years, 30 (11.8%) in 31–40 years, 28 (11%) in 41–50 years, 42 (16.5%) in 51–60 years, 46 (18%) patients from age group of 61–70 years, 29 (11.4%) in 71–80 years and 8 (3.1%) in 81–90 years prescribed with corticosteroids. The mean age of patients was  $45.33 \pm 23.53$ . In this the prescribing of corticosteroids were more among age group of 61–70 years. This was comparable with the studies of Makbul Hussain Chowdhury et al. [5] who found that mean age of patients was  $46.66 \pm 15.23$ .

In our study out of 255 patients, 143 (56%) were given with monotherapy, 40 (16%) were given with dual therapy and 72 (28%) were given with combination of corticosteroid with bronchodilator. In the study conducted by Syeda Masarrath Unissa et al. [6] the mostly prescribed corticosteroid was Budesonide (31.75%) and the least prescribed corticosteroid was Methylprednisolone (5.56%). In our study, the monotherapy of corticosteroid prescribed to 143

patients include 40 (29%) Hydrocortisone, 14 (10%) Budesonide, 12 (8%) Methylprednisolone, 3 (2%) Mometasone furoate, 17 (12%) Dexamethasone, 25 (17%) Deflazacort, 25 (17%) Fluticasone and 7 (5%) Beclomethasone among these the mostly prescribed corticosteroid was Hydrocortisone with the percentage of 29% and the least prescribed corticosteroid was Mometasone furoate with the percentage of 2%.

In the study conducted by Vishwanath Gouda et al. [11] the mostly used dual therapy of corticosteroid was Budesonide + Hydrocortisone (6.68%). In our study, out of 40 patients, 10 (25%) Dexamethasone + Beclomethasone and 9 (22.5%) Hydrocortisone + Budesonide was mostly used dual therapy of corticosteroid.

In the present study we included 72 patients who were prescribed with the combination of corticosteroid with bronchodilator and most preferred combination include 71 (98.6%) patients were given with Formoterol + Budesonide and 1 (1.4%) patient were given with Formoterol + Fluticasone propionate. Since, this drug is more prone to adverse drug reactions. In the study conducted by Makbul Hussain Chowdhury et al. [5] found 34 adverse drug reaction among 200 patients. In our study out of 255 patients, 32 (12.5%) patients were found to have adverse drug reaction and 223 (87.5%) patients with no adverse drug reaction. In our study out 32 adverse drug reaction patients, the corticosteroid duration of use was categorised based on months, mostly it was given for 3 months 14 (43.8%), 6 months 7 (21.9%), 12 months 10 (31.3%) and 24 months 1 (3.1%).

In the study conducted by Shazma Imam et al. [19] identified 3 adverse drug reaction out of which 2 (67%) were headache and 1 (33%) was facial puffiness. In our study out of 32 patients most identified adverse drug reaction were 17 (53.1%) headache, 9 (28.1%) weight gain, 1 (3.1%) irritability, 4 (12.5%) increased appetite and 1 (3.1%) Cushing syndrome. Out of 143 monotherapies prescribed 15 patients showed adverse drug reaction due to Hydrocortisone, 2 patients due to Budesonide and 2 patients due to Methylprednisolone.

This study also focused on corticosteroid use among pulmonary medicine and otorhinolaryngology departments, hence the comparison of the result can be done among these departments. Out of 125 patients from pulmonary medicine 43 prescribed with monotherapy, 21 prescribed with dual therapy and 61 prescribed with combination of corticosteroid with bronchodilator. Out of 130 patients from otorhinolaryngology 100 prescribed with monotherapy, 19 prescribed with dual therapy and 11 prescribed with combination of corticosteroid with bronchodilator. Monotherapy were mostly prescribed in ENT compare to pulmonary medicine and combination of corticosteroid with bronchodilator were mostly prescribed in pulmonary medicine compare to ENT.

In our study, 32 patients were identified with adverse drug reaction associated with corticosteroid use and all the 32 patients were from pulmonary medicine and no patients were identified with adverse drug reaction from ENT. In our study, out of 143 monotherapies, hydrocortisone was

mostly prescribed among pulmonary medicine and Deflazacort and Fluticasone was mostly prescribed among ENT. Out of 40 dual therapies, Hydrocortisone plus Budesonide, Budesonide plus Methylprednisolone was mostly prescribed among pulmonary medicine and Dexamethasone plus Beclomethasone was prescribed among ENT. Out of 72 combinations of corticosteroid with bronchodilator therapy, Formoterol plus Budesonide was used among both the departments.

## Conclusion

The outcome of this study has emphasized the drug utilization pattern, safety, and efficacy of corticosteroid among otorhinolaryngology and pulmonary medicine patients. In the study, the majority of patients responded well to the treatment. Most patients found corticosteroid to be safe for daily use while some experienced adverse drug reactions. However, no reactions were seen in ENT patients.

Drug utilization, marketing, distribution, prescription writing, and drug use in the society are all considered forms of drug utilization according to the World Health Organization. Particular attention is paid to the economic, social, and medical repercussions of these activities. Trends in drug use serve as effective, exploratory instruments for determining the place of drugs in medicine. It goes without saying that encouraging interventions and responsible drug use are important.

The medication adherence pattern has significantly improved after pharmacist intervention through counselling and drug information leaflets. The continuous identification and resolution by the addition of a clinical pharmacist through their knowledge and expertise can enhance the pharmaceutical care which help to reduce the occurrence of drug-related problems and improve barriers for medication adherence.

## Limitations

During the phone call follow-up, a patient fails to identify the adverse effect. Difficulty to identify the drug interaction based on route of administration. Due to time constraints, some people refuse to complete the ADR questionnaire. Errors and lack of clinical details where some of this study's other weaknesses.

### Declaration by authors

**Source of funding.** This publication was prepared without any external funding.

**Authors contribution.** Sandra Susan Binu: data collection, investigations, writing – original draft. Reshma: data collection, investigations, writing – original draft. Kripa Sujith: data collection, investigations, writing – original draft. Ganesh P. Surahonne: data collection, investigations, writing – original draft. Jitto Tomy: conceptualization, methodology, formal analysis, supervision, writing – review and editing.

**Acknowledgments.** We want to thank all the faculties of the Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College and the Department of Pulmonary medicine and Department of ENT, S.S. Institute of Medical Sciences and Research Centre, Davangere, for their valuable suggestions and advice. We would also like to express our sincere gratitude to Bapuji Pharmacy College and SSIMS & RC Hospital for providing the necessary facilities to conduct the research.

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

## Литература / References

- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):30.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335(1):2-13.
- Thakur PK, Majid A, Shramik M et al. A Prospective Study on Drug Utilization Evaluation of Corticosteroids among Out-Patients of Teaching Hospital Project. *IJPTP* 2015;6(4):2630-4.
- Beg MA, Dutta SB, Bawa S et al. Prescribing trends in respiratory tract infections in a tertiary care teaching hospital. *Int J Res Med Sci* 2017;(5):2588-1.
- Chowdhury MH, Shrivya K, Prasad M et al. Evaluation of Corticosteroid Utilization Pattern in the Various Departments of a Tertiary Care Teaching Hospital, Khammam. *Saudi J Med Pharm Sci* 2019;5(12):1094.
- Unissa SM, Kareem S, Ahmed SF et al. A Prospective Observational Studies on Drug Utilization Evaluation and Rational Use of Corticosteroids in Tertiary Care Hospital. *J Drug Delivery Ther* 2020;10(5-s):119.
- Streeten DH. Corticosteroid therapy. I. Pharmacological properties and principles of corticosteroid use. *JAMA* 1975;232(9):944-7.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14(2):203-7.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):285-3.
- Vijay R, Atray M. Drug utilization pattern in ENT outpatient department in tertiary care teaching hospital in Southern Rajasthan. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2022;(2).
- Gouda V, Shastry CS, Mateti UV et al. Study on Steroid Utilization Patterns in General Medicine Department. *Research J Pharm Tech* 2019;12(10).
- Pandey M, Kosey S, Garg R. Drug Utilization Review on Corticosteroids Use in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Int J Sci Res Knowledge* 2015;3(12):0305-3.
- Dhandapani C, Arulkumaran KSG, Asha P. Drug Utilization Evaluation of Corticosteroids Based on Safety: A Prospective Observational Study. *IJPTP* 2015;6(1):1591-7.
- Ni YN, Chen G, Sun J et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:99.
- Peterson RW. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. 1978.
- Vinay BC, Shastry CS, Kodangala S et al. Development and validation of patient information leaflet for coronary heart disease patients. *Perspect Clin Res* 2021;(12):83-6.
- Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS. An Observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;(93):161-6.
- Parikh A, Scadding GK, Darby Y et al. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001;(39):75-9.
- Shazma Imam, Priti Sharma, Dinesh Kumar Mehta et al. Corticosteroid Utilization pattern: A Prospective study at a tertiary teaching Hospital. *Research. J. pharm. and Tech.* 13 (8): August 2020
- Silver J, Bogart M, Packnett E et al. Real-World Reductions in Oral Corticosteroid Use in the USA Following Mepolizumab Therapy for Severe Asthma. *J Asthma Allergy* 2020; p.689-99. DOI: 10.2147/JAA.S275944
- Yawn BP, Li Y, Tian H et al. Inhaled Corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J COPD* 2013; p. 295-304. DOI: 10.2147/COPD.S42366
- Mahmoodan M, Mahesh NM, Ramdurga B. Drug Utilization Evaluation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Der Pharmacia Lettre* 2017;9(6):153-62.
- Biondi NL, Samiratedu MM, Highsmith E et al. The Impact of Interprofessional Monitoring and Education on the Usage of Systemic Glucocorticoids in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective, Medication Use Review. *Cureus* 2019;11(11):e6224. DOI: 10.7759/cureus.6224
- Shende M, Ghutke B, Panekar D, Kachewar A. Assessment of drug utilization pattern of steroids in a district general hospital in Amravati region. *Res Results Pharmacology* 2019;5(2):57-64.
- Rafeeq MM, Murad H. Evaluation of drug utilization pattern for patients of bronchial asthma in a government hospital of Saudi Arabia. *Niger J Clin Pract* 2017;20:1098-105.
- Yashashri C Shetty, Piyush Vinchukar, Shraddha More et al. Knowledge and Awareness Regarding Corticosteroids and Effectiveness of Novel steroid Educational Module among people visiting General OPD of a Tertiary Care Hospital. *Ind J Pharm Practice* 2022;15(1).
- Rollema C, van Roon EM, Schilder AGM et al. Evaluation of instructions in patient information leaflets for the use of intranasal corticosteroid sprays: an observational study. *BMJ Open* 2019;9:e026710. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026710
- Thadanki M, Kumar CH, Tejaswi M et al. Drug utilisation evaluation of corticosteroids in tertiary care teaching hospital. *Int J Pharm Sci Res* 2019;10(3):1468-76.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Sandra Susan Binu – Pharm.** D. Intern, Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Rajiv Gandhi University of Health Sciences. ORCID: 0009-0007-4149-0359

**Reshma – Pharm.** D. Intern, Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Rajiv Gandhi University of Health Sciences. ORCID: 0009-0004-8012-3816

**Kripa Sujith – Pharm.** D. Intern, Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Rajiv Gandhi University of Health Sciences. ORCID: 0009-0000-4354-7717

**Ganesh P. Surahonne – Pharm.** D. Intern, Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Rajiv Gandhi University of Health Sciences. ORCID: 0009-0009-4339-3581

**Dr Jitto Tomy – Assistant Professor,** Department of Pharmacy Practice, Bapuji Pharmacy College, Rajiv Gandhi University of Health Sciences. ORCID: 0009-0002-9618-6753

Received: 15.08.2024

Revised: 21.08.2024

Accepted: 28.08.2024



# Современные механизмы защиты эпителия дыхательных путей

Л.А. Пономарева<sup>1</sup>, И.С. Зубарев<sup>2</sup>, С.А. Бернс<sup>2</sup>, А.А. Чинова<sup>3</sup>, Е.Н. Попова<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> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ [ela12@yandex.ru](mailto:ela12@yandex.ru)

## Аннотация

N-ацетилцистеин (Флуимуцил) отличается высоким антиоксидантным потенциалом как за счет прямого влияния на свободные радикалы, ингибируя свободнорадикальные реакции, в том числе связанные с механизмами железозависимой клеточной смерти (ферроптоз), так и на процессы синтеза антиоксидантных молекул, формирующих систему антиоксидантной защиты. В обзоре особое внимание уделено участию N-ацетилцистеина в формировании антиоксидантной защиты и использованию его в режиме высоких доз в комбинации с тиамфениколом в лечении бактериальных инфекций.

**Ключевые слова:** эпителий дыхательных путей, воспалительные заболевания легких, бактериальные инфекции, N-ацетилцистеин.  
**Для цитирования:** Пономарева Л.А., Зубарев И.С., Бернс С.А., Чинова А.А., Попова Е.Н. Современные механизмы защиты эпителия дыхательных путей. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 76–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00520

## Modern respiratory epithelium protection mechanisms

Lubov A. Ponomareva<sup>1</sup>, Igor S. Zubarev<sup>2</sup>, Svetlana A. Berns<sup>2</sup>, Alina A. Chinova<sup>3</sup>, Elena N. Popova<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

✉ [ela12@yandex.ru](mailto:ela12@yandex.ru)

## Abstract

N-acetylcysteine (Fluimucil) is characterized by high antioxidant potential due to direct effect on both free radicals through inhibition of free radical reactions, including those related to the mechanisms underlying the iron-dependent cell death (ferroptosis), and the synthesis of the antioxidant molecules constituting the antioxidant protection system. The review is focused on the N-acetylcysteine involvement in the development of antioxidant protection and on the use of high doses of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol for treatment of bacterial infections.

**Keywords:** respiratory epithelium, inflammatory pulmonary diseases, bacterial infections, N-acetylcysteine.

**For citation:** Ponomareva L.A., Zubarev I.S., Berns S.A., Chinova A.A., Popova E.N. Modern respiratory epithelium protection mechanisms. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 76–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00520

Воспалительные заболевания органов дыхания остаются серьезной проблемой современного здравоохранения по причине сохраняющегося высокого риска жизнеугрожающих состояний и смертности [1].

Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а также различные варианты легочного фиброза, и прежде всего идиопатические интерстициальные пневмонии, не только оказывают значительное влияние на смертность, но требуют дополнительных медицинских затрат вследствие применения дорогостоящих методов диагностики и лечения [2, 3].

Контроль бронхиальной проходимости и разработка эффективных комбинаций бронхолитиков, позволяющих при относительно невысоких дозах лекарственного средства контролировать течение болезни и предупреждать обострения, являются основной современной терапевтической стратегией, направленной на подавление воспаления в стенке дыхательных путей (ДП)

и, следовательно, поддержание функциональной активности и защиту клеток эпителия [4, 5].

Эпителиальный слой состоит из множества субпопуляций клеток, включая реснитчатые клетки, бокаловидные клетки, вырабатывающие слизь, базальные клетки, плотно прикрепленные к базальной мембране, субъединицы, обеспечивающие формирование плотных контактов и др. Базальная мембрана отделяет эпителиальный слой от следующего слоя, собственной пластинки, которая содержит иммуноактивные клетки и фибробласты, погруженные в смесь внеклеточного матрикса. С использованием трехмерных моделей (мультифлюидные модели, «органы на чипе»), воспроизводящих события *in vivo*, было показано, что при повреждении бронхиального эпителия возникает каскад межклеточных взаимодействий с участием поврежденной эпителиальной клетки, что сопровождается пролиферацией гладких мышц, изменением структуры элементов бронхиального дерева, экстрацеллюлярного мат-

рикса, аналогично поражению легких при ХОБЛ или фиброзе легких [6, 7]. Интенсивность этих межклеточных реакций определяет клиническую тяжесть заболевания, выраженность и преобладающий фенотип в рамках той или иной нозологической формы. Например, при астме повреждение эпителия ДП сопровождается увеличением массы гладкой мускулатуры и повышенной выработкой цитокинов. При ХОБЛ метаплазия эпителия и пролиферация гладкомышечных клеток коррелируют с обструкцией ДП и необратимым снижением скоростных показателей воздушного потока, нарушением иммунного ответа и бактериальными осложнениями [8, 9]. При идиопатическом легочном фиброзе эпителий при взаимодействии с эндотелием, миофибробластами и гладкими мышцами участвует в образовании фибробластических очагов и избыточному накоплению экстрацеллюлярного матрикса в зоне альвеолокапиллярной мембраны, нарушению транспорта кислорода и прогрессирующему снижению диффузионной способности легких [10, 11].

Процессы, происходящие в стареющем легком, во многом имеют признаки патологических изменений. При отсутствии явных заболеваний стареющее легкое имеет меньшую площадь альвеолярной поверхности, увеличивается размер альвеол и воздушного пространства [12]. У пожилого человека легкие постепенно теряют эластичность и становятся более жесткими, что определяется изменением экспрессии белков – ламина, эластина и фибронектина [13]. Утрата эластичности и растяжимости паренхимы, истончение альвеолярных перегородок и расширение альвеолярных ходов и ацинусов приводят к развитию старческой эмфиземы. Изменения диаметра бронхов, их ригидность из-за разрастания вокруг бронхов соединительной ткани ухудшают бронхиальную проходимость. В условиях возрастных изменений в организме уменьшение дыхательной поверхности легких на 40–45% способствует возникновению одышки и цианоза даже при незначительной физической нагрузке, снижается эффективность и нарушается равномерность легочной вентиляции. В старческом возрасте уменьшается скорость движения воздушного потока, повышается давление в малом круге кровообращения и, так же как при фиброзе легких, снижается площадь функционирующей альвеолярно-капиллярной поверхности [14].

Естественное старение легких характеризуется нарушением созревания и дифференцировки стволовых клеток, изменениями клеток воспаления и склероза в виде укорочения теломер, повышенной экспрессии маркеров клеточного старения: повреждения ДНК, активации свободнорадикальных и липидных реакций, активации различных типов клеточной смерти [15].

У пожилых людей респираторные и сердечно-сосудистые заболевания часто сосуществуют и отягощают течение друг друга. Крупные эпидемиологические исследования показали стойкую ассоциацию сердечно-сосудистых заболеваний как с ХОБЛ, бронхиальной астмой и легочным фиброзом, так и с острыми заболе-

ваниями легких бактериальной и вирусной природы [16, 17].

Триггеры повреждения эпителия (вирусные и бактериальные инфекции, табачный дым, пыль во вдыхаемом воздухе, лекарственно-индуцированные реакции и др.) стимулируют выброс свободнорадикальных субстанций иммунокомпетентными клетками. При этом эпителиальные клетки также могут быть источниками свободных радикалов в процессе собственной гибели. Активация клеток воспаления запускает окислительный цикл, поддерживаемый высвобождением медиаторов воспаления и активацией протеаз [18]. Нейтрофилы и макрофаги высвобождают активные формы кислорода (АФК), лейкотриены, интерлейкины, сериновые протеазы, что приводит к разрушению волокон эластина, гиперсекреции и развитию эмфиземы. В области роста колонии бактерий альвеолярные макрофаги в процессе межклеточных взаимодействий активизируют нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки, что усугубляет окислительный дисбаланс местно в очаге повреждения [19].

Из группы оппортунистических высоковирулентных внеклеточных грамотрицательных бактерий особое внимание уделяют *Pseudomonas aeruginosa*, так как возбудителя отличают как частота и интенсивность колонизации, так и резистентность к основным антибактериальным препаратам у пациентов с нозокомиальной пневмонией. *P. aeruginosa* входит в группу наиболее вирулентных и антибиотикорезистентных возбудителей, обозначенных аббревиатурой ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter species*). Бактерию отличает большой геном и в сравнении с другими возбудителями генетическая вариабельность, что позволяет ей расти в различных средах, продуцировать многообразные факторы вирулентности и проявлять устойчивость к большинству доступных в настоящее время антибиотиков [20]. Кроме того, *P. Aeruginosa* обладает 6 типами систем секреции для делегирования медиаторов повреждения в клетки мишени, транспортные системы выведения антибиотиков, содержит различные типы рецепторов для формирования межклеточных взаимодействий в процессе формирования биопленки [21]. Пребывая в различных состояниях – биопленки и планктонной форме – *P. aeruginosa* обладает уникальной способностью вызывать особый вид программированной гибели клеток-мишеней, опосредованный свободнорадикальными нарушениями с участием АФК, глутатионпероксидазы (ГП) и железосодержащих молекул, называемый ферроптозом.

Ферроптоз – это новая форма гибели клеток, патофизиологически и морфологически отличающаяся от некроза и апоптоза, которая была впервые описана в 2012 г. Ферроптоз характеризуется избытком железозависимых АФК и перекисей липидов, что индуцирует окислительный стресс и приводит к гибели клетки. Особенность ферроптоза от других типов гибели клеток

Индукторы ферроптоза <i>Ferroptosis inducers</i>		
Мишень	Индуктор	Механизм действия
Система $X_c^-$	Эрастин	Подавляет активность системы $X_c^-$ и влияет на синтез глутатиона; связывается с VDAC2/3, вызывая дисфункцию митохондрий
	Аналоги эрастина, пиперазин эрастин, имидазолкетон эрастин	Подавляет активность системы $X_c^-$ и влияет на синтез глутатиона
	Сульфасалазин	Подавляет активность системы $X_c^-$ (более слабый ингибирующий эффект, чем у эрастина)
	Сорафениб	Подавляет активность системы $X_c^-$ (непосредственно влияет на синтез глутатиона в узком диапазоне концентраций)
	Глутамат	Подавляет активность системы $X_c^-$ , высокие внеклеточные концентрации глутамата предотвращают импорт цистина
ГП-4	(15,3R)-RSL3	Ковалентно связывается с остатком селеноцистеина ГП-4
	DPI7 (ML162), DPI12, DPI17	Ковалентно связывается с ГП-4 (в том же месте связывания, что и RSL3)
	DPI10 (ML120), DPI13	Косвенно подавляют активность ГП-4 или связываются с сайтом, отличным от RSL3
	FIN56	Вызывает деградацию ГП-4; связывает и активирует скваленсинтазу для истощения коэнзима Q10
	Альтретамин	Подавляет активность ГП-4
Глутатион	Цисплатин	Связывается с глутатионом, инактивируя ГП-4
	DPI <sub>2</sub>	Истощает глутатион
	Цистеиназа	Истощает запасы цистеина, что приводит к истощению глутатиона
	Пиперлонгумин	Истощает глутатион и подавляет активность ГП-4
	FINO <sub>2</sub>	Окисляет ионы Fe <sup>2+</sup> и способствует внутриклеточному накоплению АФК; косвенно инактивирует ГП-4; напрямую окисляет полиненасыщенные жирные кислоты
ROS и железо	Цитрат аммония железа	Увеличивает содержание железа
	Наночастицы на основе кремния	Доставляет железо в клетки и снижает уровень глутатиона
	Гем	Повышает экспрессию HMOX1 и увеличивает внутриклеточный уровень лабильного железа
	Артесунат, дигидроартемизинин	Окисляют ионы Fe <sup>2+</sup> и способствуют внутриклеточному накоплению АФК; вызывают ферритинофагию и высвобождение лабильного железа
	Сирамезин, лапатиниб	Снижение экспрессии ферропортина и увеличение экспрессии трансферрина для повышения внутриклеточных уровней лабильного железа

заключается в накоплении АФК, продуктов перекисного окисления липидов и, как результат, реакции Фентона с участием двухвалентного железа, которые затем индуцируют ферроптоз (см. таблицу). Активация ферроптоза происходит при ингибировании ГП-4, внутриклеточного фермента, предотвращающего перекисное окисление фосфолипидов. Катализаторами АФК также выступают 15-липоксигеназа, диоксигеназы полиненасыщенных жирных кислот в условиях, когда гидропероксид-фосфолипиды не могут быть инактивированы ГП-4. Помимо внутриклеточной индукции ферроптоза посредством ингибирования ГП-4 существует внеклеточный механизм, связанный с ингибированием системы  $X_c^-$ , цистин/глутаматного транспортера, кодируемого геном *SLC7A11*, что ведет к уменьшению количества цистина в клетке и образования ГП-4. Морфологически ферроптоз характеризуется уменьшением объема митохондрий с конденсацией и уплотнением

внутренних мембран, уменьшением и даже исчезновением митохондриальных крист, а также разрывами внешней митохондриальной мембраны, неповрежденной клеточной мембраной, интактным ядром и хроматином. На данный момент доказана роль ферроптоза в развитии различных патологических состояний, включая бронхолегочные заболевания [21]. При ферроптозе возникают дефицит ГП-4 и, соответственно, быстрое истощение депо глутатиона. Глутатион – это трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина.

Механизмы антиоксидантной защиты включают ферменты и неферментативные антиоксиданты, в том числе глутатион, альбумин, мочевую кислоту, витамины С и Е и другие низкомолекулярные органические молекулы [22–24]. Глутатион выполняет функции химического восстановления окислительных тиолов, стабилизирует мембраны клеток, поглощает свободные

Компьютерная томография: а – 28.10.2024: в верхней доле слева отмечается обширная зона неоднородного уплотнения от степени «матового стекла» до консолидации в сочетании с уплотнением легочного интерстиция по типу «булыжной мостовой», в S1 справа отмечается перибронхиальный участок уплотнения по типу «матового стекла»; заключение: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии; б – 11.11.2024: в верхней доле слева отмечается неоднородная зона уплотнения от степени «матового стекла» до консолидации в сочетании с уплотнением легочного интерстиция по типу «булыжной мостовой», в S1 справа отмечаются слабовыраженные участки уплотнения по типу «матового стекла» – поствоспалительные изменения; заключение: КТ-картина неполного разрешения левосторонней верхнедолевой пневмонии. При сравнении КТ-изображений отмечается положительная динамика в виде регресса инфильтративных изменений в S1 справа, уменьшения площади и интенсивности зоны инфильтрации в верхней доле слева. Лечение: антибиотики широкого спектра, Флуимуцил – антибиотик ИТ 250 мг 2 раза в сутки ингаляционно и Флуимуцил внутрь 600 мг 10 дней.

CT. 1a – 28.10.2024: In the left upper lobe, there is a large area of diffuse thickening, from ground-glass opacity to consolidation, in combination with the crazy-paving type pulmonary interstitium compaction. In S1 on the right, there is a peribronchial area of ground-glass opacity. Conclusion: CT signs of bilateral polysegmental pneumonia. 1b – 11.11.2024: In the left upper lobe, there is an area of diffuse thickening, from ground-glass opacity to consolidation, in combination with the crazy-paving type pulmonary interstitium compaction. In S1 on the right, there are ill-defined areas of ground-glass opacity representing the post-inflammatory alterations. Conclusion: CT signs of incomplete resolution of left upper lobe pneumonia. Comparison of CT images shows improvement in the form of the regression of infiltrative changes in S1 on the right, reduced area and intensity of the infiltration area in the left upper lobe. Treatment: broad-spectrum antibiotics, Flumucil - antibiotic IT 250 mg 2 times a day by inhalation and Flumucil orally 600 mg for 10 days.



радикалы, поддерживает образование эндотелий-зависимых факторов вазодилатации. Истощение содержания глутатиона в ткани легких приводит к избыточному образованию активных форм кислорода, что поддерживает оксидативный стресс и негативно влияет на тяжесть клинических проявлений и темпы прогрессирования заболевания [24, 25].

Среди лекарственных средств, обладающих высоким антиоксидантным потенциалом, N-ацетилцистеин (НАС) известен достаточно давно. НАС изначально был представлен как муколитический препарат и широко использовался при хронических респираторных заболеваниях, связанных с избыточной продукцией мокроты. Однако механизм действия НАС выходит за рамки его муколитической активности и является сложным и многогранным. В отличие от других мукоактивных препаратов НАС проявляет антиоксидантную, противомикробную и противовоспалительную активность. Данные свойства вызвали интерес к его использованию для лечения хронических заболеваний легких, включая ХОБЛ, бронхоэктатическую болезнь, муковисцидоз и идиопатический легочный фиброз, ко-

торые связаны с окислительным стрессом, сниженным уровнем глутатиона и воспалением. Противовоспалительная активность НАС не является исключительно следствием его антиоксидантных свойств. При обострении ХОБЛ противовоспалительные эффекты наблюдались даже при назначении очень низких доз, особенно при длительном лечении. Механизм включает ингибирование активации NF-κB и продукции нейрокинина А, что снижает продукцию интерлейкина-6, цитокина, обильно присутствующего в мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и коррелирующего с количеством обострений. Уникальное сочетание муколитических, антиоксидантных, противомикробных и противовоспалительных свойств делает НАС безопасным, экономически выгодным и эффективным средством терапии респираторных заболеваний [26].

В 1980-х годах Р. Moldéus и соавт. представили данные о протективном действии НАС против конденсатов сигаретного дыма и перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Исследователи предположили, что антиоксидантный эффект НАС может быть обусловлен его функцией в качестве предшественника и усилителя биосинтеза глутатиона

[27, 28]. Действительно, антиоксидантные свойства НАС неразрывно связаны с повышением содержания глутатиона, что приводит к снижению синтеза АФК [29]. Однако НАС также обладает способностью напрямую взаимодействовать с окислителями, такими как гидроксильный радикал, перекись водорода и гипохлорная кислота [30].

Антиоксидантные свойства НАС подтверждаются его защитным антиферроптотическим действием.

Как антиоксидант НАС подавляет ферроптоз, воздействуя на метаболизм цистеина. НАС также клинически показал улучшение симптомов, связанных с нейродегенерацией, за счет повышения уровня цистеина и облегчения синтеза  $\gamma$ -глутамилцистеина и глутатиона. Так как биодоступность НАС невысока, необходимо вводить его в довольно высоких дозах на протяжении длительного времени, что увеличивает риск побочных реакций. Для преодоления этих проблем был разработан амид НАС, модифицированная форма НАС с повышенной проницаемостью мембраны и биодоступностью (67% по сравнению с всего лишь 15% для НАС). На сегодняшний день была показана эффективность амида НАС в рамках доклинических испытаний [32].

НАС обладает выраженными антибактериальными свойствами в том числе против высоковирулентных штаммов. При этом НАС может безопасно комбинироваться с антибиотиками при лечении пневмоний и других бактериальных инфекций (см. рисунок). При воздействии НАС на культуру *P. aeruginosa* количество жизнеспособных бактерий, связанных с биопленкой, снижалось по сравнению с контрольной группой [33]. Механизм антибактериального действия НАС связывают, с одной стороны, с тем, что он действует путем конкурентного ингибирования утилизации аминокислоты (цистеина), а с другой – за счет наличия сульфгидрильных групп взаимодействует с белками бактериальных клеток, что обеспечивает диспергирование биопленки. В то же время разрушение биопленок было пропорционально концентрации НАС. Полное разрушение биопленок наблюдалось при введении высоких доз препарата [33].

При вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19, опыт использования НАС расширился в направлении введения пациентам с коронавирусной инфекцией, особенно находившихся в стационаре, высоких доз препарата даже в пероральной форме (600 мг каждые 8 ч), что благоприятно влияло в целом на выживаемость и тяжесть течения пневмоний, в том числе в группах пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом и ХОБЛ. Даже при более высоком риске применение препарата при COVID-19 снижало смертность у коморбидных пациентов (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал 0,47–0,67) [34].

Антибактериальный эффект НАС отдельно и в комбинации с антимикробными препаратами (амикацин, азтреонам, ципрофлоксацин и тобрамицин) продемонстрирован в исследовании адгезии на биопленках *P. aeruginosa* и *Achromobacter xylosoxidans* [35, 36].

Высокой антибактериальной активностью обладает тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат. Этот препарат объединяет в себе антибиотик широкого спектра действия (тиамфеникол) и муколитик (НАС).

Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов – синтетическое производное хлорамфеникола. Тиамфеникол относится к синтетическим антибиотикам, нарушающим синтез белка в бактериальной клетке, и характеризуется широким спектром антибактериального действия. In vitro он продемонстрировал свою эффективность в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции ДП.

По результатам микробиологических исследований установлено, что в отличие от антибиотиков, обычно используемых при лечении инфекционных заболеваний ДП, тиамфеникол активен в отношении штаммов, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Отмечена активность тиамфеникола против внутриклеточных микроорганизмов. Кроме того, чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* (основных возбудителей респираторных инфекций) к тиамфениколу выше, чем к макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу [37, 38].

Наличие лекарственной формы тиамфеникола для местного применения и хорошая переносимость такой антибактериальной терапии позволяют рассматривать тиамфеникол в качестве альтернативного препарата в лечении бактериальных респираторных инфекций, в том числе вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину [39].

Важным преимуществом тиамфеникола в составе препарата Флуимуцил-Антибиотик ИТ является ингаляционный путь введения антибактериального препарата, предпочтительный при лечении многих респираторных заболеваний, когда действующее вещество доставляется непосредственно в ДП, создавая местно высокие концентрации при применении более низких доз, что позволяет свести к минимуму системные побочные эффекты, предотвратить реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, а также минимизировать лекарственные взаимодействия. При ингаляции концентрация тиамфеникола в крови в течение 1 мин становится сопоставимой с его парентеральным применением. При этом максимальная концентрация препарата достигается уже через 15 мин от момента его поступления в организм [26]. Он оказывает бактериостатическое действие, ингибируя синтез белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S рибосомы, обладает широким спектром действия против грамположительных (*S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*), а также влияет на бактериальные штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы. Следует отметить, что НАС и тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат улучшают прогноз и снижают потреб-



ность в антибактериальных препаратах при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, отличающихся наличием в жизненном цикле стадии персистенции в эпителии ДП, что делает возбудитель практически недоступным для антибиотиков широкого спектра [40, 41].

У стареющих пациентов НАС как в виде монотерапии, так и в комбинации с антибиотиком позволяет эффективно поддерживать протеостаз, посредством которого клетки взаимодействуют с белками, включая синтез, сворачивание, транспортировку, посттрансляционную модификацию и деградацию. В процессе старения происходит снижение протеостаза, поскольку с возрастом ухудшается контроль качества белка даже при отсутствии основного заболевания. Старение резидентных и системных иммунных клеток приводит к возникновению провоспалительной среды и снижению способности бороться с инфекционными заболеваниями [42]. Оценка терапевтической эффективности НАС по влиянию на окислительный стресс показана в группах коморбидных больных с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом. НАС усиливает активность фосфоинозитид-3-киназы, что корректирует гликемический профиль.

Таким образом, НАС остается ведущим по клинической эффективности из других широко используемых антиоксидантов. Его эффективность подтверждена у

пациентов с различными типами воспалительных заболеваний легких (хронический бронхит, бронхиальная астма, заболевания легких с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом), а также при респираторных инфекциях, коморбидных состояниях, определяющих высокий риск осложнений. Применение НАС в режиме высоких доз снижало частоту обострений при хронической обструктивной болезни и улучшало прогноз при тяжелом течении коронавирусной инфекции. НАС в виде монотерапии и в сочетании с тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом восполняет депо глутатиона, обеспечивая доставку L-цистеина в клетки и снижая интенсивность окислительных реакций. НАС обладает многочисленными цитопротективными эффектами, ингибирует различные реакции повреждения клеток, затрагивающие системы антиоксидантной резистентности, что поддерживает целостность бронхиального эпителия, секреторную и дренажную функцию бронхиального дерева и тем самым улучшает прогноз при респираторных заболеваниях. Применение комбинированной терапии, включающей НАС и антибиотик, приводит к заметному сокращению сроков персистенции биопленок, сформированных с участием антибиотикорезистентных возбудителей.

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

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

## Литература / References

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(1):39-41. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834ec13b. PMID: 22157151.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628.
- Li X, Cao X, Guo M et al. Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ* 2020;370:m3150. DOI: 10.1136/bmj.m3150. Erratum in: *BMJ* 2020;370:m3150. DOI: 10.1136/bmj.m3150. PMID: 32075787; PMCID: PMC7190065.
- Abohalaka R. Bronchial epithelial and airway smooth muscle cell interactions in health and disease. *Heliyon* 2023;9(9):19976. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19976
- Yan F. Roles of airway smooth muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Med* 2018;(16):262.
- Tankut G et al. Epithelial-stromal cell interactions and extracellular matrix mechanics drive the formation of airway-mimetic tubular morphology in lung organoids. *iScience* 2021;24(9):103061.
- Humayun M, Chow CW, Young EWK. Microfluidic lung airway-on-a-chip with arrayable suspended gels for studying epithelial and smooth muscle cell interactions. *Lab Chip* 2018;18(9):1298-309. DOI: 10.1039/c7lc01357d. PMID: 29651473.
- Burgoyne RA, Fisher AJ, Borthwick LA. The Role of Epithelial Damage in the Pulmonary Immune Response. *Cells* 2021;10(10):2763. DOI: 10.3390/cells10102763. PMID: 34685744; PMCID: PMC8534416.
- Carmo-Fernandes A, Puschkarow M, Peters K et al. The Pathogenic Role of Smooth Muscle Cell-Derived Wnt5a in a Murine Model of Lung Fibrosis. *Pharmaceuticals* 2021;14(8):755.
- Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018;6(4):110. DOI: 10.3390/medsci6040110. PMID: 30501130; PMCID: PMC6313500.
- Fain SB, Altes TA, Panth SR et al. Detection of age-dependent changes in healthy adult lungs with diffusion-weighted 3He MRI. *Acad Radiol* 2005;12:1385-93.
- Godin LM, Sandri BJ, Wagner DE et al. Decreased Laminin Expression by Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts Cultured in Acellular Lung Scaffolds from Aged Mice. *PLoS ONE* 2016;(11):e0150966.
- Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C et al. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell* 2021;184(8):1990-2019. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.005. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33811810; PMCID: PMC8052295.
- Ascher K, Elliot SJ, Rubio GA, Glassberg MK. Lung Diseases of the Elderly: Cellular Mechanisms. *Clin Geriatr Med* 2017;33(4):473-90. DOI: 10.1016/j.cger.2017.07.001. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28991645.
- Carter P, Lagan J, Fortune C et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(17):2166-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063
- Shen L, Jhund PS, Anand IS et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(16):1961-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001
- Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(9):689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(8):652. DOI: 10.1038/s41573-021-00267-5. PMID: 34194012; PMCID: PMC8243062.
- Beavers WN, Skaar EP. Neutrophil-generated oxidative stress and protein damage in *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis* 2016;74(6):ftw060. DOI: 10.1093/femspd/ftw060. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27354296; PMCID: PMC5975594.
- Sathe N, Beech P, Croft L et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Infections and novel approaches to treatment «Knowing the enemy» the threat of *Pseudomonas aeruginosa* and exploring novel approaches to treatment. *Infect Med (Beijing)* 2023;2(3):178-94. DOI: 10.1016/j.imj.2023.05.003

20. Qin S, Xiao W, Zhou C et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):199. DOI:10.1038/s41392-022-01056-1
21. Dailah HG. Therapeutic Potential of Small Molecules Targeting Oxidative Stress in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Comprehensive Review. *Molecules* 2022;27(17):5542. DOI: 10.3390/molecules27175542. PMID: 36080309; PMCID: PMC9458015.
22. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J* 2013;(2013):16. DOI: 10.1155/2013/162750.162750
23. Gould NS, Day BJ. Targeting maladaptive glutathione responses in lung disease. *Biochem Pharmacol* 2011;81(2):187-93. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.10.001
24. Ghezzi P. Protein glutathionylation in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(5):3165-72. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.02.009
25. Santus P, Signorello JC, Danzo F et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties of N-Acetylcysteine: A Fresh Perspective. *J Clin Med* 2024;(13):4127. DOI: 10.3390/jcm13144127
26. Moldéus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986;50(Suppl.1):31-42. DOI: 10.1159/000195086
27. Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura FA et al. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(6):967. DOI: 10.3390/antiox10060967
28. Santus P, Corsico A, Solidoro P et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD* 2014;11(6):705-17. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040
29. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther* 2014;141(2):150-9. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006. Epub 2013 Sep 28.
30. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol* 2010;(10):140. DOI: 10.1186/1471-2180-10-140
31. Izquierdo JL, Soriano JB, González Y et al. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci Prog* 2022;105(1):368504221074574. DOI: 10.1177/00368504221074574. PMID: 35084258; PMCID: PMC8795755.
32. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(4):266-82. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8. Epub 2021 Jan 25.
33. Dar HH, Anthonymuthu TS, Ponomareva LA et al. A new thiol-independent mechanism of epithelial host defense against *Pseudomonas aeruginosa*: iNOS/NO – sabotage of theft-ferroptosis. *Redox Biol* 2021;45:102045. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102045. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34167028; PMCID: PMC8227829.
34. Kapralov AA, Yang Q, Dar HH et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nat Chem Biol* 2020;16(3):278-90. DOI: 10.1038/s41589-019-0462-8. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32080625; PMCID: PMC7233108
35. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16(1):51-65. DOI: 10.1080/14787210.2018.1417036. Epub 2017 Dec 19.
36. Blasi F, Page C, Rossolini GM et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med* 2016;(117):190-7. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015. Epub 2016 Jun 16.
37. Vance RE, Hong S, Gronert K et al. The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* carries a secretable arachidonate 15-lipoxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(7):2135-9. DOI: 10.1073/pnas.0307308101. Epub 2004 Feb 6.
38. Dar HH, Epperly MW, Tyurin VA et al. *P. aeruginosa* augments irradiation injury via 15-lipoxygenase-catalyzed generation of 15-HpETE-PE and induction of theft-ferroptosis. *JCI Insight* 2022;7(4):e156013. DOI: 10.1172/jci.insight.156013
39. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н. и др. In vitro активность тиаμφеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):92-9.
40. Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N., et al. In vitro activity of thiamphenicol against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Streptococcus pyogenes*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):92-9 (in Russian).
41. Drago L, Fassina MC, Mombelli B et al. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy* 2000;46(4):275-81. DOI: 10.1159/000007299
42. Постников С.С., Грацианская А.Н. Ингаляционная терапия при респираторных инфекциях: Флуимуцил антибиотик ИТ. *Практика педиатра*. 2016;(3):56-9.
43. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N. Inhalation therapy for respiratory infections: Fluimucil antibiotic IT. *Pediatrician Practice* 2016;3:56-9 (in Russian).
44. Brandenberger C, Mühlfeld C. Mechanisms of lung aging. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):469-80. DOI: 10.1007/s00441-016-2511-x. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27743206.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пономарева Любовь Андреевна** – ассистент каф. факультетской терапии №2, врач-кардиолог, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Зубарев Игорь Сергеевич** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Бернс Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. изучения патогенетических аспектов старения ФГБУ НИИЦ ТПМ

**Чинова Алина Александровна** – врач-терапевт ГБУЗ ГКБ №52

**Попова Елена Николаевна** – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru

Поступила в редакцию: 11.11.2024

Поступила после рецензирования: 19.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Lubov A. Ponomareva** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Igor S. Zubarev** – radiologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Svetlana A. Berns** – Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Alina A. Chinova** – physician, City Clinical Hospital No. 52

**Elena N. Popova** – Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru

Received: 11.11.2024

Revised: 19.11.2024







Accepted: 21.11.2024

# ОРИГИНАЛЬНЫЙ<sup>1</sup> МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

## ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин

Плейотропное действие<sup>2,3,4</sup>:

-  Прямое муколитическое
-  Антиоксидантное
-  Противовоспалительное
-  Цитопротекторное
-  Разрушает биопленки бактерий
-  Препятствует адгезии бактериальной флоры



РУ: П N012975/01

RU-FLUIMUCIL-2400190 На правах рекламы

1. По дате первой международной регистрации (14 сентября 1963 г.) согласно официальным данным Европейского медицинского агентства  
2. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®  
3. Cazzola M. et al. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. Trends Pharmacol Sci. 2019; 40(7):452-463.  
4. Santus P. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties of N-Acetylcysteine: A Fresh Perspective. J Clin Med. 2024; 13(14):4127.

ООО «Замбон Фарма». Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел: (495) 933-38-30/32.

**Zambon**

**ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**  
**«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2025»**  
**И 65-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ**  
**4–6 ИЮНЯ 2025 ГОДА, МОСКВА**



**Глубокоуважаемые коллеги!**

**Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2025» и 65-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 4-6 июня 2025 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).**

**На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.**

**Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.**

**Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.**

**Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.**

**Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7 000 специалистов.**



# Использование альтернативных никотинсодержащих продуктов для снижения вреда у пациентов, не отказывающихся от потребления никотина. Нарративный обзор

М.Л. Максимов<sup>1-3</sup>, М.С. Данилова<sup>4</sup>, А.А. Шикалева<sup>1,5</sup>, А.А. Звегинцева<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>6</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

✉maksim\_maksimov@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Систематизировать данные о проблеме пациентов, не отказывающихся от употребления никотина, и ответить на вопрос: являются ли альтернативные источники доставки никотина значительно менее вредными, чем продолжение курения традиционных сигарет для курильщиков, не мотивированных на отказ? Для поиска информации исследования были систематизированы по правилам подготовки систематического обзора согласно требованиям РИСО: пациенты (P) – взрослые, курящие сигареты; вмешательство (I) – замена сигарет на электронные сигареты или электронные системы нагревания табака; сравнение (C) – участники, продолжающие курить; исходы (O) – изменение биомаркеров воздействия и биомаркеров клинического риска.

**Методы.** Для поиска использовались следующие ключевые слова: влияние различных факторов на отказ от курения и облегчение состояния при переходе на альтернативные источники доставки никотина (АИДН) – randomized controlled trial, smoking cessation, hospitalization, quitting tobacco smoking, quitting smoking, heated tobacco product; патогенетическое влияние сигаретного дыма на организм – cigarette smoke, tobacco products, nicotine delivery devices, cardiovascular system, risk, parameters, reward, cigarette. Для поиска использовались следующие ресурсы: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. Полученные материалы введены в Rayyan для систематизации и первичного анализа. Сначала были исключены дублирующиеся статьи, затем статьи исключались по заголовкам и/или резюме. Из исследования исключались редакционные статьи, комментарии, письма, новостные статьи, исследования, не прошедшие рецензирование, включая тезисы конференций, неопубликованные клинические испытания и статьи из препринтов.

**Результаты.** Проанализированные данные сообщают, что переход на АИДН хотя и не помогает полностью отказаться от никотина, но снижает воздействие токсикантов на организм бывших курильщиков классических сигарет. АИДН содержат меньше вредных и потенциально вредных веществ по сравнению с табачным дымом и имеют меньшую цитотоксичность. Однако они все еще содержат канцерогенные вещества, могут вызывать окислительный стресс и воспаление, но в меньшей степени, чем классические сигареты. Полный отказ от курения и никотинсодержащих продуктов остается наилучшим вариантом для поддержания здоровья. В то же время в рамках исследования показано, что не все пациенты способны отказаться от никотина даже в условиях консультирования и применения дополнительной терапии, что демонстрирует необходимость гибких подходов для снижения вреда у таких пациентов.

**Ключевые слова:** электронные системы доставки никотина, система нагревания табака, альтернативные источники доставки никотина, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, онкологические заболевания, курение.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Данилова М.С., Шикалева А.А., Звегинцева А.А. Использование альтернативных никотинсодержащих продуктов для снижения вреда у пациентов, не отказывающихся от потребления никотина. Нарративный обзор. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (11): 85–100. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00521

## Using alternative nicotine products to reduce harm to patients not refusing nicotine consumption. Narrative review

Maksim L. Maksimov<sup>1-3</sup>, Marina S. Danilova<sup>4</sup>, Anastasiia A. Shikaleva<sup>1,5</sup>, Albina A. Zvegintzeva<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;

<sup>5</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>6</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉maksim\_maksimov@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To systematize the data on the problem of patients who do not quit nicotine use and to answer the question: are alternative sources of nicotine delivery significantly less harmful than continuing to smoke traditional cigarettes for smokers who are not motivated to quit? To search for

information, the studies were systematized according to the rules for preparing a systematic review according to the PICO requirements: Patients (P) – adults who smoke cigarettes; Intervention (I) – switching from cigarettes to ECs or ESDTs; Comparison (C) – participants who continue to smoke; Outcomes (O) – change in biomarkers of exposure and biomarkers of clinical risk.

**Methods.** The following keywords were used for the search. The influence of various factors on smoking cessation and relief of symptoms when switching to ECs: randomized controlled trial, smoking cessation, hospitalization, quitting tobacco smoking, quitting smoking, heated tobacco product. Pathogenetic effects of cigarette smoke on the body: cigarette smoke, tobacco products, nicotine delivery devices, cardiovascular system, risk, parameters, reward, cigarette. The following resources were used for the search: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. The obtained materials were entered into Rayyan for systematization and primary analysis. First, duplicate articles were excluded, then articles were excluded by titles and/or abstracts. Editorials, comments, letters, news articles, studies that have not undergone peer review, including conference abstracts, unpublished clinical trials and articles from preprints were excluded from the study.

**Results.** The analyzed data report that the transition to alternative nicotine delivery systems (ANDS), although not helping to completely quit nicotine, reduces the impact of toxicants on the body of former smokers of classic cigarettes. ANDS contain fewer harmful and potentially harmful substances compared to tobacco smoke and have less cytotoxicity. However, they still contain carcinogenic substances, can cause oxidative stress and inflammation, but to a lesser extent than classic cigarettes. Complete cessation of smoking and nicotine-containing products remains the best option for maintaining health. At the same time, the study showed that not all patients are able to quit nicotine even with counseling and additional therapy, which demonstrates the need for flexible approaches to reduce harm in such patients.

**Keywords:** electronic nicotine delivery systems, tobacco heating system, alternative nicotine delivery sources, cardiovascular diseases, respiratory diseases, oncological diseases, smoking.

**For citation:** Maksimov M.L., Danilova M.S., Shikaleva A.A., Zvegintzeva A.A. Using alternative nicotine products to reduce harm to patients not refusing nicotine consumption. Narrative review. Clinical review for general practice. 2024; 5 (11): 85–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00521

## Введение

На сегодняшний день в мире насчитывается более 1 млрд курильщиков. По данным Всемирной организации здравоохранения, от заболеваний, связанных с употреблением табака, умирают ежегодно более 8 млн человек [1].

Табакокурение было и остается одним из главных модифицируемых факторов риска для пациентов. Стоит отметить, что курение является междисциплинарной проблемой и в лечении никотиновой зависимости, а также заболеваний, ассоциированных с употреблением табака, задействованы врачи разных специальностей: психиатры, наркологи, кардиологи, онкологи и др. [2]. Основное бремя ассоциированных с курением заболеваний приходится на онкологические заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода в изучении проблемы курения табака.

Значимость курения сигарет как фактора риска увеличивается в связи с высокой распространенностью этой привычки среди населения России. В России применены значительные запретительные меры по отношению к курильщикам. Введены запреты на курение на территории лечебно-профилактических учреждений, в общественных местах. Лечащий врач обязан дать пациенту, обратившемуся за оказанием медицинской помощи в медицинскую организацию, независимо от причины обращения рекомендации о прекращении потребления табака и предоставить необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана [3]. Обозначенные и другие меры принесли свои результаты. По данным ВЦИОМ, с момента принятия закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» в 2013 г. доля курящих россиян начала снижаться (2013 г. – 41%, 2022 г. – 33%), но за последние 5 лет доля курильщиков в России остается неизменной на уровне 1/3 граждан. Другими словами, несмотря на динамику к уменьшению числа курильщиков, проблема табакокурения в России продолжает сто-

ять остро. По данным Росстата за 2022 г., 20,1% населения России в возрасте после 15 лет считали себя курильщиками (36,4% мужчин, 6,6% женщин) [4]. Выборочное федеральное статистическое наблюдение здоровья населения 2024 г. сообщает, что в России ежедневно курят 16,4% населения после 15 лет [4].

Начиная с 2014 г. в научной среде интенсивно увеличивается количество публикаций на тему электронных сигарет (ЭС) и электронных систем нагревания табака (ЭСНТ). По теме «e-cigarettes» на платформе Pubmed насчитывается 427 публикаций за 2014 г. и 1564 публикации за 2023 г., что говорит о кратном росте научного интереса к заданной теме в научной среде. Интерес научного и медицинского сообщества к теме альтернативных источников доставки никотина (АИДН) также подтверждается попаданием данных устройств в клинические рекомендации различных медицинских сообществ, таких как Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 г. [5] и др. В большинстве работ на заданную тему подчеркивается необходимость дальнейших исследований и систематизации полученных данных.

АИДН – это группа устройств, доставляющих никотин пользователю без горения табака. АИДН можно разделить на две основные категории: ЭС (вейпы, или электронные системы доставки никотина – ЭСДН) и системы нагревания табака (СНТ). ЭСДН – электронное устройство, используемое для вдыхания аэрозоля, получаемого вследствие нагревания жидкости. Если в ЭС используется жидкость, состоящая из смеси растительного глицерина, пропиленгликоля, никотина и ароматизаторов, то в СНТ используется натуральный табачный лист. СНТ похожа на традиционную сигарету, за тем исключением, что в обычной сигарете происходит процесс горения табака, тогда как в СНТ происходит его нагревание, но не до температуры горения. Поэтому в процессе работы СНТ значительно снижено содержание угарного газа и других токсических соединений, присущих сигаретному дыму. Таким

Таблица 1. Факторы, связанные с отказом от курения после перенесенного ОИМ.  
Table 1. Factors related to smoking cessation following acute myocardial infarction

Название исследования	Тип исследования	Метод	Группы	Результат	Основной вывод
N. Rigotti et al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592676/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592676/</a>	Кокрейновский обзор	Поиск в Кокрейновском реестре групп, страдающих табачной зависимостью, который включает документы, полученные от CENTRAL, MEDLINE, EMBASE и PsycINFO	ИКМ ИКМ + НТЗ ИКМ + варениклин ИКМ + бупропион ИКМ у людей с ССЗ	ОР 1,37, 95% ДИ 1,27–1,48 ОР 1,54, 95% ДИ 1,34–1,79 ОР 1,28, 95% ДИ 0,95–1,74 ОР 1,04, 95% ДИ 0,75–1,45 ОР 1,42, 95% ДИ 1,29–1,56	Высокоинтенсивные поведенческие вмешательства и добавление НТЗ, которые начинаются во время пребывания в больнице и включают по крайней мере 1 мес поддерживающего контакта после выписки, способствуют отказу от курения среди госпитализированных пациентов
N. Rigotti et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145253/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145253/</a>	РКИ	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и эффективности бупропиона или плацебо у курильщиков, госпитализированных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией	Бупропион и плацебо через 3 мес Бупропион и плацебо через год	ОШ 1,61, 95% ДИ 0,94–2,76; $p=0,08$ ОШ 1,23, 95% ДИ 0,68–2,23; $p=0,49$	Бупропион улучшил показатели кратковременного, но не долгосрочного отказа от курения по сравнению с интенсивным консультированием
M. Eisenberg et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369417/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369417/</a>	РКИ	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у курильщиков, госпитализированных с ОИМ	Бупропион и плацебо через год	Показатель воздержания от курения составил 37,2% в группе бупропиона и 32,0% в группе плацебо ( $p=0,33$ ; разница в % после поправки на межцентровые различия 3,9%). Частота продолжительного воздержания составила 26,8% и 22,2% соответственно ( $p=0,34$ ). Частота серьезных побочных эффектов со стороны сердца – 13,0% против 11,0% соответственно; $p=0,64$	Две трети пациентов возвращаются к курению через 12 мес после ОИМ. Бупропион хорошо переносится и, по-видимому, безопасен для применения непосредственно после ОИМ. Однако бупропион неэффективен для прекращения курения у пациентов после ОИМ
S. Tonstad et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714026/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714026/</a>	Клиническое исследование	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование пациентов с ССЗ, которые выкурили $\geq 10$ сигарет в день для получения бупропиона или плацебо	Бупропион и плацебо 4–7 нед Бупропион и плацебо 4–26 нед и 4–52 нед	43% против 19%, ОШ 3,27, 95% ДИ 2,24–4,84; $p<0,001$ 27% против 11%; 22% против 9%, $p<0,001$	После 7 нед лечения Бупропионом SR более чем в два раза больше курильщиков с ССЗ бросили курить в течение 1 года по сравнению с плацебо
D. Planer et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403011/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403011/</a>	РКИ	Двойное слепое РКИ по сравнению безопасности и эффективности лечения бупропионом или плацебо у курильщиков, госпитализированных с острым коронарным синдромом, в дополнение к поддержке в стационаре под руководством медсестры и по телефону	Бупропион и плацебо через 3 мес Бупропион и плацебо через 6 мес Бупропион и плацебо через год	45% и 44% ( $p=0,99$ ) 37% против 42% ( $p=0,61$ ) 31% против 33% ( $p=0,86$ )	У госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом бупропион не увеличивал частоту отказа от курения в сравнении с плацебо
N. Rigotti et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048210/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048210/</a>	РКИ	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по сравнению эффективности и безопасности варениклина и плацебо для прекращения курения пациентов со стабильным ССЗ	Варениклин и плацебо 9–12 нед Варениклин и плацебо 9–52 нед	47,0% против 13,9%; ОШ 6,11; 95% ДИ 4,18–8,93 19,2% против 7,2%; ОШ 3,14; 95% ДИ 1,93–5,11	Варениклин эффективен для прекращения курения у курильщиков с ССЗ

Примечание. ИКМ – интенсивные консультационные мероприятия.

образом, СНТ и ЭС – это две принципиально разные технологии.

**Цель данной работы** – систематизация данных по заданной теме, сформулированная в вопросе: являются ли АИДН значительно менее вредными, чем продолжение курения традиционных сигарет для курильщиков, не мотивированных на отказ? Важным вопросом данной статьи также является разбор эффективности и недостатков существующих методов борьбы с никотиновой зависимостью.

### **Приверженность пациентов рекомендации по отказу от курения**

Анализ исследований позволяет заключить, что не все пациенты-курильщики отказываются от курения табака даже после перенесенной госпитализации.

Средние показатели по годовому воздержанию от сигарет находятся в диапазоне от 20 до 40% и зависят от использования фармакологической и психотерапевтической помощи в отказе от курения, социального статуса исследуемой группы и других факторов [6, 7].

В обзоре исследований Update on the National Cancer Institute's Smoking Cessation at Lung Examination Collaboration Trials оценивалась частота отказов от курения среди пациентов с онкологическим статусом в разных медицинских центрах США [7]. Было выявлено, что показатели по отказам от курения при условии разных стадий онкологического заболевания и условий лечения табачной зависимости варьировались в диапазоне от 13 до 58%:

1. Средний показатель успешности отказов от курения у пациентов с онкологическим диагнозом не превышал 1/3 пациентов.

2. Успех отказа от курения зависел от назначенной терапии, доступности психологического консультирования и эффективности лечения основного заболевания.

3. Наибольшая доля курильщиков, полностью отказавшихся от никотина через 6 мес после вмешательства, наблюдались в группе пациентов с положительным ответом на терапию основного заболевания и комбинацией фармакологической помощи и психотерапии.

Систематический обзор N. Benowitz показывает, что после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) значительная часть госпитализированных пациентов отказываются от курения только благодаря консультации с врачом и добавлению никотинзаместительной терапии (НЗТ) [6], о чем также говорится в исследованиях M. Eisenberg и соавт., приведенных в табл. 1.

M. Eisenberg и соавт. в 2013 г. исследовали влияние бупропиона на отказ от курения и пришли к выводу, что он неэффективен у пациентов после перенесенного ОИМ. Среди госпитализированных пациентов, которые отказались от курения, 2/3 вернулись к нему, хотя и сократили количество выкуренных в день сигарет (с  $23,2 \pm 10,6$  в исходном периоде до  $8,4 \pm 11,3$  через 12 мес); 37,2% в группе Бупропиона и 32,0% в группе плацебо не вернулись к курению. Проведенный анализ ПТТ непрерывного прекращения курения также не по-

казал существенного различия в прекращении курения после перенесенного ОИМ – менее 25% пациентов последовательно воздерживались от курения в течение 12-месячного наблюдения без статистически значимой разницы между группами. Консультирование в данном исследовании не проверялось [8].

В исследовании P. Jankowski и соавт. проведен анализ 1034 пациентов, 764 (73,9%) из которых сообщили о том, что когда-либо курили в прошлом, и 296 (28,6%) – курили в течение 1 мес до госпитализации. Исследование показывает, что «воздействие пассивного курения и продолжительность курения были связаны с меньшей вероятностью отказа от курения, в то время как пожилой возраст, высокий социально-экономический статус, кардиологическая реабилитация после сердечно-сосудистых событий и консультация кардиолога были связаны с большей вероятностью отказа от курения» [9].

В исследовании EUROASPIRE IV говорится о положительной корреляции отказа курения, повышения возраста (отношение шансов – ОШ 1,50; 95% доверительный интервал – ДИ 1,09–2,06) и уровня образования (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,08–1,75). Также те, кто успешно бросили курить, чаще сообщали, что им рекомендовали (56% против 47%,  $p < 0,001$ ) пройти программу кардиологической реабилитации (81% против 75%,  $p < 0,01$ ). Кроме того, исследование показало, что те, кто успешно бросил курить, сообщили о большем количестве действий по изменению здорового образа жизни, включая участие в программе кардиологической реабилитации, по сравнению с заядлыми курильщиками [10].

Из систематического обзора J. Streck [11] можно сделать несколько выводов:

1. У пациентов, получавших консультации по прекращению курения, которые начинались в больнице и продолжались более месяца после выписки, частота отказа от курения была выше по сравнению с пациентами, которые не получали таких консультаций. Данные о менее интенсивных или более коротких консультационных вмешательствах (например, консультирование менее 15 мин в стационаре или короткая поддержка после выписки) имеют низкую достоверность, результаты показывают неоднозначные эффекты; в свою очередь, консультирование по вопросам отказа от курения в стационаре без последующей поддержки после выписки имело более высокий уровень отказа от курения по сравнению с отсутствием консультирования.

2. НЗТ оказала положительное влияние на частоту отказа от курения по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии; варениклин показал некоторую эффективность в повышении частоты отказа от курения у госпитализированных пациентов по сравнению с плацебо или отсутствием терапии, однако достоверность данных о варениклине была средней; достоверность данных о бупропионе была низкой, и результаты показывают ограниченную пользу с широким ДИ.

3. Пациенты, получавшие и консультации по прекращению курения, и фармакотерапию после выписки, имели более высокие показатели отказа от курения по



Таблица 2. Влияние консультаций в больнице и за ее пределами на отказ от курения  
 Table 2. The impact of counseling in the hospital and outside on smoking cessation

Тип вмешательства	ОР	95% ДИ	Количество исследований	Число участников	Степень достоверности	Вывод
Консультирование в больнице + поддержка после выписки (>1 мес) и отсутствие консультирования	1,36	1,24–1,49	28	8234	Высокая	Группа с консультированием показала высокую частоту отказа от курения
Консультирование в больнице <15 мин и отсутствие консультирования	1,52	0,80–2,89	2	1417	Очень низкая	Нет определенных данных о менее интенсивных вмешательствах
Консультирование в больнице + поддержка после ≤1 мес и отсутствие консультирования	1,04	0,90–1,20	7	4627	Очень низкая	Нет определенных данных о менее интенсивных вмешательствах
Консультирование в больнице >15 мин без поддержки после выписки и отсутствие консультирования	1,27	1,02–1,58	12	4432	Средняя	Более высокая частота отказа от курения – в группе с консультированием
НЗТ по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,33	1,05–1,67	8	3838	Высокая	Более высокая частота отказа от курения – у больных в группе НЗТ
Варениклин по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,29	0,96–1,75	4	829	Средняя	Более высокая частота отказа – в группе с варениклином
Бупропион по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,11	0,86–1,43	4	872	Низкая	Возможная скромная польза
Консультирование + фармакотерапия после выписки по сравнению с только консультированием	1,23	1,09–1,38	7	5610	Высокая	Более высокая частота отказа от курения в группе с консультированием с фармакотерапией
Консультирование после выписки без фармакотерапии по сравнению с отсутствием консультирования	1,23	0,9–1,60	8	2299	Низкая	Практически не влияет на частоту отказа от курения
Внеплановое консультирование без фармакотерапии в сравнении с отсутствием консультирования	0,97	0,83–1,14	2	1598	Низкая	Практически не влияет на частоту отказа от курения
Консультирование по телефону в сравнении с направлением на консультирование по телефону	1,23	1,00–1,51	3	3260	Низкая	Нет определенных данных
Направление на консультирование по телефону в сравнении с отсутствием направления	1,17	0,70–1,96	2	1870	Низкая	Нет определенных данных

сравнению с пациентами, которые получали консультации только в больнице; мероприятия по консультированию после выписки, которые включали только телефонные консультации без фармакотерапии, имели ограниченное влияние на частоту отказа от курения, направление пациентов на телефонные линии по прекращению курения после выписки из больницы показало широкий ДИ, охватывающий как возможный вред, так и возможную пользу, и были оценены как имеющие очень низкую достоверность из-за неточности, непоследовательности и риска предвзятости.

Подробные данные представлены в табл. 2.

Из проанализированных данных становится понятно, что часть пациентов даже после перенесенной госпитализации, интенсивного консультирования и медицинского вмешательства не отказываются от курения пол-

ностью, поэтому в настоящее время важно продолжать поиски средства, помогающего бросить курить либо научно обоснованно снизить риски от потребления никотина.

Суммируя изложенные данные:

1. Консультирование по отказу от курения повышает шансы полного и устойчивого отказа от никотина.
2. Частота отказа от курения зависит от мотивации пациента, социального статуса, уровня образования, образа жизни, назначенной терапии, доступности психологического консультирования и эффективности лечения основного заболевания.
3. Фармацевтическая поддержка отказа от курения (варениклин, бупропион, НЗТ) несет статистически значимые результаты, выраженные в увеличении частоты отказов среди пациентов.

Рис. 1. Диаграмма PRISMA  
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).  
Fig. 1. PRISMA flow diagram  
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).



4. Достигнуть устойчивого отказа от курения у большинства пациентов не удастся даже с применением обширного медицинского вмешательства.

5. Существенным ограничением многих исследований является короткий срок наблюдения за пациентом, что не дает возможности отслеживания рецидивов курения у пациента.

Эффективность ЭС для полного отказа от курения – вопрос дискуссионный и неоднозначный. Эффективность ЭС в оказании помощи курильщикам при отказе от курения оценивается от очень низкой до низкой. Большинство включенных исследований показали, что ЭС, особенно II поколения, могут облегчить симптомы отмены курения и тягу к никотину в лабораторных условиях [26–29]. При этом была обнаружена положительная взаимосвязь между использованием ЭС и попытками бросить курить, хотя статистически значимой связи между употреблением ЭСДН и полным отказом от курения в этих исследованиях выявлено не было [30, 31].

В 2024 г. была опубликована новая версия Кокрейновского обзора, которая включала 78 исследований (из них 47 являлись рандомизированными клиническими) и в совокупности 27 235 участников [12]. Эффективность использования никотинсодержащих ЭС как средств по отказу от курения сравнивалась с НЗТ (пластыри или жевательная резинка), ЭС без никотина, поведенческим вмешательством (совет или консультирование) или отсутствием какой-либо поддержки. ЭС с никотином были в 1,59 раза более эффективны, чем НЗТ, причем с высоким уровнем достоверности. При использовании никотинсодержащих ЭС число пациентов, бросивших курить, было в 1,88 раза больше, чем при использовании поведенческой поддержки или при ее отсутствии. Стоит отметить, что исследование было посвящено отказу от курения как способа потребления никотина. АИДН не являются способом лечения никотиновой зависимости.

При этом АИДН остается менее вредной альтернативой курению. При переходе с классических сигарет на АИДН отмечается благоприятное влияние на пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В исследовании R. Polosa и соавт. наблюдалось значительное снижение ежегодных обострений ХОБЛ в среднем по группе ( $\pm$ SD) с 2,1 ( $\pm$ 0,9) на исходном уровне до 1,4 ( $\pm$ 0,8), 1,2 ( $\pm$ 0,8) и 1,3 ( $\pm$ 0,8) при 12-, 24- и 36-месячном наблюдении ( $p < 0,05$  для всех). Кроме того, во всех трех временных точках в когорте ЭСНТ были выявлены существенные и клинически значимые улучшения показателей COPD Assessment Test и теста с 6-минутной ходьбой. У пациентов с ХОБЛ, которые воздержались от курения или существенно сократили потребление сигарет, перейдя на использование ЭСНТ, наблюдалось стойкое улучшение респираторных симптомов, переносимости физических нагрузок, качества жизни и частоты обострений заболевания [13]. К аналогичному выводу пришли и P. Andreozzi и соавт.: «Пользователи ЭС имеют менее негативные последствия по сравнению с горячими сигаретами или двойным курением (горючие сигареты + ЭС); кроме того, переход на ЭС, по-видимому, связан с уменьшением обострений, улучшением симптоматики и уровня активности у пациентов с ХОБЛ». В том же исследовании сообщалось об улучшении динамики после перехода с обычных сигарет на ЭС у пациентов с астмой, однако стоит отметить, что эпидемиологические исследования задокументировали повышение частоты заболевания по сравнению с некурящими. Об осведомленности врачей относительно развития астмы и ХОБЛ можно судить по некоторым исследованиям [14, 15]. Известно, что обычные ароматизаторы признаны основными раздражителями слизистой оболочки дыхательных путей, а термическое разложение пропиленгликоля и растительного глицерина (основных компонентов жидкостей для ЭС) может привести к образованию активных карбониллов, токсичных для дыхательных путей [16].

Рис. 2. Диаграмма PRISMA  
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).  
Fig. 2. PRISMA flow diagram  
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).



В исследовании J. Berlowitz и соавт. отмечается снижение риска ССЗ на 30–40% у пользователей АИДН по сравнению с курением классических сигарет. У лиц, употреблявших ЭС вместе с продолжением курения, риск развития ССЗ и ОИМ, сердечной недостаточности или инсульта не отличался от заядлых курильщиков (относительный риск – ОР 1,01, 95% ДИ 0,81–1,26 и ОР 0,94, 95% ДИ 0,65–1,36 соответственно). Также участники, использующие исключительно АИДН, имели такой же риск развития ССЗ, как у некурящих, и более высокий, хотя и незначительный, риск ОИМ, сердечной недостаточности или инсульта (ОР 1,00, 95% ДИ 0,69–1,45 и ОР 1,35, 95% ДИ 0,75–2,42 соответственно) [17]. В популяционном исследовании среди корейских мужчин выявлено, что по сравнению с двойными курильщиками (ЭСДН + классическая сигарета; скорректированное отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,79–0,88) и курильщиками, недавно бросившие классические сигареты и перешедшие на АИДН (скорректированное отношение рисков 0,81, 95% ДИ 0,78–0,84), риск ССЗ был

ниже. Но при этом у перешедших на АИДН (скорректированное отношение рисков 1,31, 95% ДИ 1,01–1,70) риск ССЗ был выше, чем у недавно бросивших курить и полностью отказавшимся от никотина [18].

Табачный дым представляет собой аэрозоль, содержащий более 4500 различных веществ, которые обладают токсическим, мутагенным и канцерогенным действием. К ним относятся никотин, смолы, аммиак, монооксид углерода (СО), двуокись углерода, формальдегид, акролеин, ацетон, полициклические ароматические углеводороды, гидроксихинон, оксиды азота и кадмий и др. [26, 27]. Курение влияет на множество органов и систем нашего организма, но главная проблема курения не никотин, а продукты горения табака.

Необходимо отметить, что исследования, уточняющие роль никотина в процессах индукции эндотелиальной дисфункции (ЭД), идут уже давно. Например, в монументальной работе N. Venowitz и соавт. [19] было показано, что никотин играет прямую роль в процессах ЭД наряду с другими компонентами табачного дыма, роль которых не вызывает сомнений. Однако в этой же работе отмечено, что «никотин можно безопасно использовать, чтобы помочь курильщикам бросить курить, и, вероятно, он будет достаточно безопасен для длительного поддержания никотиновой зависимости вместо курения сигарет для тех, кто не может избавиться от зависимости» [19]. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 г. подтверждают этот тезис, сообщая, что «НЗТ не оказывает неблагоприятного воздействия на пациентов с атеросклеротическими ССЗ» [5], т.е. клиническая значимость никотина в процессах ЭД остается невыясненной.

Таким образом, индукция ЭД и свободнорадикальные процессы в значительной степени индуцируются продуктами горения табака и компонентами табачного дыма, который содержит более 4500 различных веществ, но не самим никотином [20]. Исследование Smoking and Endothelial Dysfunction: An Integrated Medical and Molecular Review – 2022 гласит: «Атеросклероз, связанный с курением, не обязательно является результатом воздействия никотина, но, вероятно, является результатом совместного действия различных компонентов сигаретного дыма. Активные формы кислорода, содержащиеся в газовой фазе табака, способствуют возникновению и прогрессированию атеросклероза» [21].

Никотин, несомненно, является аддиктивным веществом, из-за которого люди курят. Но он не является канцерогеном (никогда не включался в этот список). На данный момент идут поиски возможного использования никотина в медицинских целях (лечение болезни Альцгеймера и противовоспалительное средство). Никотин имеет влияние на развитие ССЗ как активатор симпатической нервной системы (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений) [22], но долгосрочное его влияние значительно ниже продуктов горения табака. Сводные данные по влиянию табачного дыма на организм представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние классических сигарет на различные клетки и процессы в организме  
 Table 3. The impact of classic cigarettes on various cells and body's processes

Эффект	Воздействие сигарет	Механизмы
ЭК	Снижение доступности NO и PGI <sub>2</sub> . Изменение баланса TF, TFPI, t-PA, PAI-1, полученных из ЭК	Окислительный стресс
Воспалительный эффект	Повышенные молекулы адгезии, СРБ, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, гомоцистеин	Активация генов воспаления
Тромбоциты	Повышенная агрегация и активация	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Прокоагулянтные эффекты	Снижение высвобождения TFPI; повышение уровня TF, TF-микрочастиц и фибриногена	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Антифибринолитический эффект	Снижение стимулированного высвобождения t-PA; изменение молярного соотношения t-PA/PAI-1; изменение структуры фибрина	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Снижение иммунного ответа	Изменение ответа Toll-подобных рецепторов макрофагов, нарушение регуляции NF-κB, пролиферации CD4-лимфоцитов и фагоцитоза	Окислительный стресс
Фибробласты	Подавление жизнеспособности и миграции клеток, индукция морфологических изменений и гибели клеток	Снижение уровня внутриклеточных тиолов, истощение внутриклеточного глутатиона, при минимальном повышении внутриклеточных уровней глутатиондисульфида и S-глутатионилированных белков, а также общего уровня глутатиона
Окислительный стресс	Общее пагубное влияние на все органы и ткани	Наличие СР в сигаретном дыме, индукция образования СР посредством химических реакций между его компонентами и биомолекулами, стимуляция клеточных источников СР для их производства, нарушение работы антиоксидантных систем
Моноциты и формирование бляшки	Продукция супероксиданионов (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) NOX2, экспрессия NADPH-оксидазы 2 (NOX2) и ICAM1, увеличение провоспалительных веществ: интерлейкина-1β, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли	Активация генов воспаления и окислительный стресс
Нестабильность бляшки	Подавление n-пролил-4-гидроксилазы, повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ, кровотечение вследствие внутриплазмочного воспаления и внутриплазмочной неоваскуляризации	Повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений, окислительный стресс, активация генов воспаления в моноцитах и другие факторы

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, PGI<sub>2</sub> – простаглицлин, TFPI – ингибитор пути тканевого фактора.

Многие исследования показывают, что содержание большинства вредных и потенциально вредных веществ в сигаретном дыме выше в 2–15 раз, чем в ЭСНТ и ЭС. Однако аэрозоль АИДН по-прежнему содержат канцерогенные соединения (например, формальдегид, ацетальдегид и бензопирен) [23, 24]. При этом АИДН обладает сниженной цитотоксичностью по сравнению с сигаретным дымом. ЭСНТ и ЭС способны усиливать окислительный стресс и воспалительную реакцию, но только при более интенсивном воздействии, чем сигаретный дым [22, 25].

Сравнительную характеристику содержания патогенных веществ можно увидеть в табл. 4.

Табачный дым вызывает патологические изменения, такие как разрушение эпителия, цилиарная дисфункция и гиперсекреция слизи в дыхательных путях человека. Он также влияет на широкий спектр иммунологических функций дыхательных путей и связан с повышенной восприимчивостью к инфекциям. Макрофаги, подвергшиеся воздействию сигаретного дыма, экспрес-

суют повышенные уровни лизосомальных ферментов, кислородных радикалов, миелопероксидазы и эластазы, которые повреждают соединительную ткань [26, 34]. Компоненты табачного дыма ингибируют некоторые из ключевых функций врожденного и адаптивного иммунного ответа, изменяют ответ Toll-подобных рецепторов, нарушают регуляцию NF-κB, пролиферацию CD4-лимфоцитов и фагоцитоз. Во многих работах продемонстрировано, что курение табака повышает восприимчивость к бактериальной инфекции [35]. Обобщенные сведения по содержанию биомаркеров воздействия в организме человека под влиянием аэрозолей АИДН или табачного дыма можно увидеть в табл. 5.

Сравнивая эффекты табачного дыма, аэрозолей ЭС и ЭСНТ на фибробласты полости рта, L. Marinucci и соавт. пришли к выводу, что неразбавленный экстракт табачного дыма вызывал значительное подавление жизнеспособности и миграции клеток, морфологические изменения и индуцировал увеличение гибели клеток. После обработки аэрозолем ЭС изменений или повреж-

Таблица 4. Усредненное содержание вредных и потенциально вредных веществ в сигаретном дыме и предполагаемое влияние на эндотелий (исследования проведены *in vitro*) [26]

Table 4. Average levels of hazardous and potentially hazardous substances in cigarette smoke and the supposed effect on endothelium (*in vitro* studies) [26]

Группа	Вещество	Содержание в одной затяжке		Влияние
		Обычная сигарета	ЭС	
Никотин		0,1–0,3 мг	0–0,142 мг	Способствует дисфункции эндотелия и высвобождению катехоламинов и вызывает изменения гемодинамики (например, изменение частоты сердечных сокращений и кровяного давления, сужение сосудов)
Карбонилы	Формальдегид	7–10 мкг	0,12–82 мкг	Вызывает ЭД
	Ацетальдегид	50–140 мкг	0,2–53 мкг	Вдыхание ацетальдегидных газов в концентрациях, соответствующих воздействию дыма, ухудшает проточно-опосредованную дилатацию на 50%
	Акролеин	6–14 мкг	0,12–3,3 мкг	Способствует ЭД, окислительному стрессу, дислипидемии и активации тромбоцитов
	Пропиональдегид	0,4–5,9 мкг	0,057–1,79 мкг	Не вошло в обзор
	Кротоновый альдегид	1–2 мкг	ND – 0,04 мкг	Вызывает повреждение сосудов через межпочечные шивки ДНК, нарушение глутатиона, митогенактивируемую протеинкиназу, а также сигнальные пути Wnt и ErbB, а при более высоких концентрациях – колебания напряжения (спазмы) и необратимое нарушение сократительной способности
Летучие органические соединения	Толуол	0,8–6,9 мкг	ND – 1,53 мкг	Не вошло в обзор
	Бензол	0,6–4,5 мкг	ND – 0,41 мкг	Увеличивает уровень ЛПНП, уменьшает количество циркулирующих ангиогенных клеток и повышает показатели сердечно-сосудистого риска
	1,3-бутадиен	77,0–116,7 нг/образец табака	0,2 нг/образец табака	Способствует развитию окислительного стресса и атеросклероза
Полициклические ароматические углеводороды	Бенз[а]антрацен	2–7 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Бензо[б+к]флуорантен	1–3,4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Бензо[а]пирен	2–4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Дибензо[а, h]антрацен	0,06–0,4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
N-нитрозамины	NNN	0,5–370 нг	ND – 0,029 нг	Не вошло в обзор
	N'-нитрозоанабазин	ND – 15 нг	ND – 0,01 нг	Не вошло в обзор
	NNK	1,2–77 нг	ND – 0,019 нг	Не вошло в обзор
	N'-нитрозоаналитический препарат	0,8–16 нг	ND – 0,085 нг	Не вошло в обзор
Неорганические соединения	Никель	ND – 60 нг	0,1–6,4 нг	Не вошло в обзор
	Кобальт	0,013–0,02 нг	0,05–0,58 нг	Не вошло в обзор
	Хром	0,4–7 нг	0,05–9 нг	Не вошло в обзор
	Свинец	3,4–8,5 нг	0,16–3,8 нг	Не вошло в обзор
	СО	1–2,3 мг	не применимо	Не вошло в обзор
Твердые частицы	ТРМ	0,1–1,7 мг	0,87–5,8 мг	Не вошло в обзор

Примечание. NNN – N'-нитрозонорникотин, NNK – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

дений клеток не наблюдалось. Аэрозоль ЭСНТ индуцировал пролиферацию, что подтверждается увеличением жизнеспособности клеток и их миграцией, а также изменениями в анализе циклов [36]. Аналогичное влияние сигаретного дыма на фибробласты поло-

сти рта доказали и G. Colombo и соавт. [37]. В исследовании F. Zanetti и соавт. прямо указывается на меньшее воздействие ЭС и ЭСНТ на десны человека: «Мы не наблюдали цитотоксичности и большего высвобождения провоспалительных медиаторов после воздействия

ЭСНТ по сравнению с сигаретным дымом. Компьютерный анализ данных транскриптомики также подтвердил общее более низкое влияние ЭСНТ на уровни мРНК и микроРНК с возможным снижением окислительного стресса и воспаления, с нормализацией метаболизма ксенобиотиков по сравнению с сигаретным дымом. Реакция транскриптома на ЭСНТ через 4 ч после воздействия была не только ниже, чем для сигаретного дыма, но и более кратковременной» [38].

Огромное влияние табачный дым оказывает на сердечно-сосудистую систему. В первую очередь курение негативно сказывается на эндотелиальных клетках (ЭК) сосудов. Исследования показали, что сыворотки активных курильщиков уменьшают доступность NO в эндотелии как пупочной вены, так и коронарной артерии человека, нарушая экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Это связано с высокими уровнями свободных радикалов (СР) в сигаретном дыме, которые поглощают NO и изменяют активность синтазы [39]. СР служат распространенными патогенными медиаторами в развитии проблем со здоровьем, вызванных курением. Помимо присутствия СР в сигаретном дыме дым изолированно индуцирует образование СР посредством химических реакций между его компонентами и биомолекулами и стимулирует клеточные источники СР для их производства. Кроме того, сигаретный дым нарушает работу антиоксидантных систем, влияя на окислительно-восстановительное состояние и, следовательно, усиливая воздействие СР [40]. В итоге снижение NO может привести к увеличению воспаления, активации тромбоцитов и тромбообразования, что способствует развитию тромботических осложнений. Стимуляция ЭК обычным сигаретным дымом приводит к более раннему запуску антиоксидантных и провоспалительных механизмов по сравнению с воздействием ЭС [41].

Так как ЭК являются источником тромбообразующих (фактор тканевого тромбообразования – TF) и антитромбообразующих факторов (ингибитор пути TF-1), а также фибринолитических (тканевой активатор плазминогена – t-PA) и антифибринолитических факторов (ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1). Воздействие сигаретного дыма вызывает дисбаланс этих факторов, что ведет к усилению тромбообразования и повышению вероятности тромбообразующих событий. Сигаретный дым также способствует активации тромбоцитов через два параллельных пути, увеличивая их агрегацию и выработку тромбосана  $A_2$ . Это связано с потерей NO и повышенным окислительным стрессом, что приводит к усилению тромбообразования [42].

J. Sevilla-Montero и соавт. доказали, что воздействие сигаретного дыма непосредственно способствовало клеточному старению. Кроме того, сигаретный дым влиял на сократительную способность клеток и нарушал регуляцию экспрессии и активности  $K^+$  канала  $Kv7.4$ . Это способствовало нарушению вазоконстрикции и вазодилатации [43].

Несмотря на меньшее содержание патогенных веществ в АИДН, они все же оказывают пагубное влияние

на сердечно-сосудистую систему, хоть и в меньшей степени. Негативное действие табачного дыма, аэрозолей ЭС и ЭСНТ было продемонстрировано в исследовании T. Münzel и соавт. Авторы приходят к выводу, что кратковременное употребление ЭС у здоровых курильщиков вызывало выраженное нарушение функции эндотелия и увеличение жесткости артерий. Другие исследования продемонстрировали острую микрососудистую ЭД у курильщиков наряду с повышением маркеров окислительного стресса и жесткости артерий после воздействия ЭС с никотином, но не после ЭС без никотина. Аналогичное нарушение жесткости сосудов наблюдалось после употребления табака или ЭС у курильщиков. При этом влияние ЭС на эндотелий и жесткость артерии все еще было меньше, чем при курении классических сигарет, что связано с разными уровнями токсических компонентов в ЭС и классической сигарете [25].

K. Naptonstall и соавт. утверждают, что хотя повышение уровня никотина в плазме крови было сходным после употребления и ЭС, и классической сигареты ( $5,75 \pm 0,74$  против  $5,88 \pm 0,69$  нг/мл,  $p=0,47$ ), использование ЭС не ухудшало вазодилатацию, однако вазодилатация значительно падала после выкуривания одной классической сигареты, что согласуется с представлением о том, что не никотиновые компоненты в табачном дыме провоцируют нарушение сосудистой стенки. И хотя данное исследование приходит к выводу об отсутствии влияния ЭС на сосудистую стенку, было бы опасно и преждевременно делать вывод, что ЭС не приводят к сосудистым нарушениям. Также стоит отметить, что средний возраст некурящих был  $26,3 \pm 5,2$  года, курящих ЭС –  $27,4 \pm 5,45$ , табак –  $27,1 \pm 5,51$ , в похожих исследованиях оценивался больший возрастной промежуток [44].

Моноциты, обладающие провоспалительным фенотипом, играют ключевую роль в адгезии и развитии атеросклеротических бляшек. В исследовании, проведенном S. Giebe и соавт., говорится о меньшем влиянии ЭС на антиоксидантные и провоспалительные процессы в моноцитах человека [45]. Стоит отметить, что ЭС не полностью устраняли вредные эффекты курения, но эти эффекты были явно отсрочены, а для их запуска требовалась более высокая доза воздействия ЭС [45].

В анализируемых исследованиях оценивались два типа биомаркеров с принципиальной физиологической разницей: биомаркеры воздействия и биомаркеры клинического риска:

- Биомаркеры воздействия – химические вещества или метаболиты, которые могут быть измерены в организме для определения различных характеристик воздействия на организм.

- Биомаркеры клинического риска – вещества, продукты жизнедеятельности органов и тканей организма, которые могут быть измерены для определения риска возникновения или прогрессирования заболевания.

Рассматривая данные исследований, систематизированные в табл. 5, можно заключить, что биомаркеры воздействия и биомаркеры клинического риска были

Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Начало)

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
X. Li et al. Comparison of Biomarkers of Exposure in a Controlled Study of Smokers Switched from Conventional Cigarettes to Heated Tobacco Products [46]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие классические сигареты и ЭСНТ с ментолом</li> <li>• Курящие классические сигареты и ЭСНТ без вкуса</li> </ul>	СО, формальдегид, ацетальдегид, акролеин, 1,3-бутадиен, бензол, бензо[а]пирен, NNN и NNK, кротоновый альдегид	После двухнедельного использования ЭСНТ остатки биомаркеров в образце мочи были значительно ниже, чем у испытуемых, которые курили обычные сигареты. Уровни суммы девяти биомаркеров у курящих сигареты были в 5,4 и 5,2 раза выше, чем при использовании ЭСНТ и ЭСНТ с ментолом соответственно. Среди девяти биомаркеров наибольшее количество приходилось на акролеин и кротоновый альдегид
N. Gale et al. Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit smoking [47]	Открытое псевдорандомизированное контролируемое амбулаторное клиническое исследование в параллельных группах	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжающие курить</li> <li>• Курящие, перешедшие на ЭСНТ</li> <li>• Бросившие курить</li> <li>• Никогда не курили</li> </ul>	Биомаркеры воздействия: общий никотин, общий NNAL, общий NNN, 3-НРМА, НМРМА, S-РМА, МНВМА, СЕМА, 4-АВР, о-толуидин, 2-АН, 1-ОНР, НЕМА, СО, СЕVаI. Биомаркеры потенциального вреда: 11-DТХ-В <sub>2</sub> , 8-epi-PGF2α III типа, WBC, sI-CAM-1, молекула ЛПВП, NO в выдыхаемом воздухе, ОФВ <sub>1</sub>	Существенное и устойчивое снижение уровня биомаркеров было обнаружено через 360 дней как у участников, которые перешли с курения на использование ЭСНТ, так и у участников, которые бросили курить, во многих случаях снижение было одинакового порядка для обеих групп. В группе никогда не куривших, как правило, были более низкие уровни измеренных биомаркеров, чем в любой из этих групп, и гораздо более низкие уровни, чем у участников, которые продолжали курить
F. Lüdicke et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings. Part 1, 2 [48, 49]	Открытое псевдорандомизированное контролируемое амбулаторное клиническое исследование в параллельных группах Открытое многоцентровое РКИ в стационарных и амбулаторных условиях	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• ВК</li> </ul>	Высокочувствительный СРБ, фибриноген, гомоцистеин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, sI-CAM-1, HbA <sub>1c</sub> , 8-epi-PGF2α, 11-DТХ-В <sub>2</sub> , СОHb, ОФВ <sub>1</sub>	Переход на ЭСНТ был связан со снижением биомаркеров воздействия по сравнению с продолжением курения. Снижение уровня 8-epi-PGF2α, 11-DТХ-В <sub>2</sub> , sI-CAM-1 и увеличение уровня ЛПВП и ОФВ <sub>1</sub> наблюдались в группе ЭСНТ по сравнению с группой, продолжающей курить. Изменения в группе ЭСНТ приблизились к изменениям в группе ВК
M. McEwan et al. A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation [50]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Курящие ЭС без никотина</li> <li>• Курящие ЭСНТ</li> <li>• Курящие ЭС</li> <li>• Отказ от курения</li> </ul>	Никотин, котинин, 3-гидроксикотинин и их глюкуроновые конъюгаты, NNAL, NNN, акролеин, 3-НРМА Кротоновый альдегид (3-НМРМА), бензол (S-РМА) 1,3-бутадиен (МНВМА), акрилнитрил (СЕМА), 4-АВР, о-толуидин, 2-АН, пирен (1-ОНР), окись этилена (ХЕМА), акриламид	Существенное снижение воздействия токсикантов сигаретного дыма было достигнуто, когда курильщики переходили на ЭСНТ или ЭС в течение 5 дней, в некоторых случаях до уровня, аналогичного прекращению курения. С точки зрения уровней воздействия компонентов табачного дыма и континуума воздействия наибольшее снижение по всем биомаркерам было у отказавшихся от курения, за которым следовали ЭСНТ и ЭС, из которых все продемонстрировали значительное снижение по сравнению с курением сигарет
F. Lüdicke et al. Evaluation of Biomarkers of Exposure in Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label 5-Day Exposure Study [51]	Открытое РКИ в трех параллельных группах с одноцентровым ограничением	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• ВК</li> </ul>	СОHb, МНВМА, 3-НРМА, общий 1-ОНР, о-толуидин (биомаркер орто-толуидина), 2-АН, 4-АВР, S-РМА (биомаркер для бензола), общий NNAL (биомаркер для NNK) и эквиваленты никотина (биомаркер воздействия никотина) и котинина (биомаркер воздействия никотина)	Переход на ЭСНТ или воздержание от курения привели к заметному снижению, по сравнению с исходным уровнем, к 5-му дню всех измеренных биомаркеров воздействия, включая СОHb (снижение на 43% и 55% в группах ЭСНТ и ВК соответственно). Экскреция мутагенного материала с мочой снизилась на 5-й день по сравнению с исходным уровнем (снижение на 89% и 87% в группах ЭСНТ и ВК соответственно)

**Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Продолжение)**

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
S. Ansari et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial [52]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> </ul>	Холестерин ЛПВП, WBC, ОФВ <sub>1</sub> , СОНб, общий NNAL, sICAM-1, 11-DTX-B <sub>2</sub> , 8-epi-PGF2α	Через 12 мес сравнение уровней биомаркеров между группами, использующими преимущественно ЭСНТ, и группами, курящими сигареты, показало положительный эффект в пользу частичного или полного перехода на ЭСНТ
N. Gale et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects [53]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие glo™</li> <li>• Использующие iQOS</li> <li>• ВК</li> </ul>	СОНб, TNeq, общие эквиваленты никотина (никотин, котинин, 3-гидроксикотинин и их глюкуронидные конъюгаты), 1-ОНР, 2-АН, 3-НРМА, 4-АВР, N-ацетил-S-(2-карбамоилэтил)цистеин, СЕМА, НЕМА, НМРМА, МНВМА, S-РМА, NNAL, NNN, о-толуидин	Использование ЭСНТ в течение 5 дней снижало воздействие токсичных веществ дыма способом, сравнимым с отказом от употребления табака
M. Ogden et al. Research Article. Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure [54]	Рандомизированное многоцентровое исследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• Употребляющие снюс</li> <li>• Никогда не курившие</li> </ul>	Никотин, NNK, ароматические амины, полициклические ароматические углеводороды, акриламид, 1,3-бутадиен, кротоновый альдегид, акролеин, бензол и окись углерода	Переход с обычных сигарет на альтернативные табачные изделия значительно снизил воздействие многих потенциально вредных компонентов
F. Lüdicke et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial [55]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• Двойное курение (ЭСНТ + сигареты)</li> </ul>	Уровень холестерина ЛПВП, лейкоцитарный индекс, ОФВ <sub>1</sub> , СОНб, общий NNAL, sICAM-1, 11-DTX-B <sub>2</sub> , 8-epi-PGF2α, МНВМА, 3-НРМА, общий NNN, СЕМА, 3-ОН-B[a]P, НМРМА, общий 1-ОНР, NEQ и СО при выдыхании	Исследование показало улучшения по 5 из 8 биомаркеров эффекта (холестерин ЛПВП, лейкоцитарный индекс, ОФВ <sub>1</sub> , СОНб, общий NNAL) при переходе курильщиков на ЭСНТ по сравнению с теми, кто продолжал курить сигареты
F. Lüdicke et al. Reduced Exposure to Harmful and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1 [56]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> </ul>	Никотин, NNN и NNK, 1,3-бутадиен, 2-нафтиламин, 4-АВР, СО, акрилонитрил, акролеин, бензол, пирен и о-толуидин, котинин, транс-3'-гидроксикотинин, кофеин, параксантин	Переход испытуемого с предпочитаемой им марки сигарет на ЭСНТ в течение 5 дней значительно снизил выбранные биомаркеры воздействия по сравнению с теми, кто продолжал курить сигареты. В группе ЭСНТ СОНб, 3-НРМА, МНВМА, S-РМА, общий NNAL, 1-ОНР, общий NNN, 4-АВР, 2-АН и СЕМА были снижены по сравнению с исходным уровнем с -45% до -88% по сравнению с изменением с -2% до +68% для сигарет
C. Haziza et al. Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2) [57]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• ВК</li> </ul>	Кровяное давление, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, аполипопротеин А <sub>1</sub> , аполипопротеин В, НбА <sub>1с</sub> , лейкоциты, ОФВ <sub>1</sub> , СРБ, гомоцистеин, глюкоза, фибриноген, sICAM-1, 8-epi-PGF2α и 11-DTX-B <sub>2</sub>	В группе ЭСНТ наблюдались благоприятные изменения липидного обмена, ЭД, в окислительном стрессе и факторах сердечно-сосудистого риска
C. Haziza et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland [58]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• ВК</li> </ul>	СОНб, NNK, общий NNN, NNN, 1,3-бутадиен (МНВМА), акролеин (3-НРМА), бензол (S-РМА) СОНб, пирен (3-ОН-Р), бензо(а)пирен (3-ОН-В), 4-АВР, 1-АН, 2-АН, о-толуидин, акрилонитрил (СЕМА-2), этиленоксид (НЕМА-2), кротоновый альдегид (3-НМРМА), толуол (S-ВМА)	Переход на ЭСНТ приводит к снижению СОНб, S-РМА, МНВМА и 3-НРМА и 11 дополнительных биомаркеров после 5 дней использования в контролируемых условиях по сравнению с курящими сигареты



**Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Окончание)**

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
M. Bosilkovska. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product [59]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> </ul>	СОНб, 3-НРМА, МНВМА, S-PMA, NNAL, креатинин, NNN, 1-ОНР, 4-АВР, 1-АН, 2-АН, о-толуидин, СЕМА, НЕМА, НМРМА, 3-гидрокси(а)бензопирен	У тех, кто перешел на ЭСНТ, биомаркеры были на 40–95% ниже по сравнению с курящими. Мутагенность мочи и активность СYP1A2 также были ниже в группе ЭСНТ. Благоприятные изменения в некоторых биомаркерах эффекта наблюдались в группе ЭСНТ, демонстрируя снижение количества лейкоцитов, растворимой молекулы внутриклеточной адгезии-1 и 11-DTX-B2, что указывает на уменьшение воспаления, ЭД и активации тромбоцитов
A. Tricker et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 6: 6-Day randomized clinical trial of a menthol cigarette in Japan [60]	Рандомизированное клиническое исследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие классические сигареты</li> <li>• Курящие «легкие» сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• ВК</li> </ul>	СОНб, никотин, NNK, 1,3-бутадиен, 2-нафтиламин, 4-АВР, акролеин, акриламид, бензол, кротоновый альдегид, пирен, о-толуидин	Среднее снижение от исходного уровня к 5/6-му дню было статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ) для воздействия 10 из 12 биомаркеров сигаретного дыма, включая СО и экскрецию мутагенных веществ с мочой в группе ЭСНТ (от -12,3% до -83,4%). Меньшее, но статистически значимое снижение ( $p \leq 0,05$ ) произошло в группе «легких» сигарет (от -3,3% до -35,2%), за исключением мутагенов мочи. При воздействии сигаретного дыма наибольшие среднее снижение (все $p \leq 0,05$ ) биомаркеров и выведение мутагенных веществ наблюдались в группе некурящих (от -1,4% до -93,6%). Показатель повреждения эпителия легких существенно не отличался между группами
C. Haziza. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement [61]	Рандомизированное клиническое исследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курящие сигареты</li> <li>• Использующие ЭСНТ</li> <li>• ВК</li> </ul>	О-толуидин, 1-АН, 2-АН, 4-АВР, S-PMA, 1-ОНР, 3-гидроксибензо[а]пирен, NNAL, NNNN, никотин, котинин, транс-3'-гидроксицитотинин, никотин-N-глюкуронид, котинин-N-глюкуронид, транс-3'-гидроксицитотинин-О-глюкуронид, МНВМА, 3-НРМА, НМРМА, СЕМА, S-BMA	Уровни биомаркеров воздействия были значительно снижены у участников, перешедших на ЭСНТ, по сравнению с использованием сигарет, при этом значения биомаркеров были близки к тем, что наблюдались у ВК в течение 5 дней, при этом уровень никотина остался тем же

Примечание. NNAL – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол, 3-НРМА – 3-гидроксипропилмеркаптуровая кислота (биомаркер акролеина), НМРМА – 3-гидрокси-1-метилпропилмеркаптуровая кислота, S-PMA – S-фенилмеркаптуровая кислота (биомаркер для бензола), МНВМА – моногидроксибутенилмеркаптуровая кислота (биомаркер 1,3-бутадиена), СЕМА – 2-цианоэтилмеркаптуровая кислота (биомаркер для акрилонитрила), 1-ОНР – 1-гидроксибензопирен (биомаркер пирена), НЕМА – 2-гидроксиэтилмеркаптуровая кислота, WBC – количество лейкоцитов, sCAM-1 – растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (биомаркер функции эндотелия), 8-epi-PGF2 $\alpha$  – 8-эпи-простагландин F2 $\alpha$  (биомаркер окислительного стресса), ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, AN (1-АН, 2-АН) – аминафталин, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, 11-DTX-B2 – 11-дегидротромбоксан B2 (биомаркер активации тромбоцитов), СОНб – карбоксигемоглобин (биомаркер монооксида углерода), 4-АВР – 4-аминобифенил, ВК – воздерживающиеся от курения.

наиболее оптимальны в группе пациентов, полностью отказавшихся от курения табака. Наихудшие показатели биомаркеров воздействия наблюдались в группе пациентов, продолжавших курить. Группа пациентов, перешедших на АИДН, занимала промежуточное место между полностью отказавшимися от курения и продолжавшими курить традиционные сигареты. Важно отметить, что во всех исследованиях были получены достоверные и статистически значимые данные о снижении биомаркеров воздействия у пациентов в группе перешедших на АИДН. Степень разницы с группой продол-

жавших курить варьировалась и зависела от биомаркера, времени наблюдения и методики исследования, оставаясь статистически значимой.

## Обсуждение

Для обзора были выбраны кросс-секционные исследования с исходами в виде суррогатных конечных точек, для которых существуют убедительные доказательства причинно-следственной связи с неинфекционными заболеваниями, по причине большего числа таких исследований и высокой достоверности связи ис-

следуемых параметров. Кросс-секционные исследования не всегда позволяют установить причинно-следственные связи, особенно если учесть неизмеряемые факторы, тем не менее они дают представление о том, как АИДН снижают вред от курения. Чтобы лучше оценить влияние АИДН на исходы и течение заболеваний, необходимы рандомизированные контролируемые (РКИ) и проспективные когортные исследования.

Также нужны перспективные эпидемиологические исследования, чтобы оценить субклинические и доклинические факторы риска (например, гипертензию, гиперлипидемию), которые могут влиять на заболевания, связанные с курением.

На данный момент существует несколько популяционных исследований, подтверждающих выводы о снижении вреда при переключении курильщиков на альтернативные продукты, исключающие горение табака. В исследовании Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013–2019) с участием 24 027 респондентов получены данные, что по сравнению с курением использование ЭС было связано с 30–40% снижением риска ССЗ, эта связь была значимой для любого исхода ССЗ [17]. Подобные результаты получены в корейском исследовании, где в выборку вошли 5 159 538 взрослых мужчин. Авторы отмечают, что по сравнению с постоянными курильщиками пользователи АИДН (без горения табака) имели на 17% ниже риск ССЗ, чем продолжавшие курить. В то же время лица, бросившие курить обычные сигареты и перешедшие на ЭС, имели на 31% выше риск ССЗ, чем у недавно бросивших курить и полностью отказавшихся от употребления никотина [18].

Следует отметить, что АИДН не рассматриваются как безопасная альтернатива или конечная точка взаимодействия с пациентом, а исключительно как вынужденное решение для снижения вреда у пациентов, которые не отказываются от курения. Лучшим вариантом для пациентов-курильщиков остается полный отказ от курения.

## Литература / References

- Institute of Health Metrics. Global Burden of Disease [database]. Washington, DC: Institute of Health Metrics, 2019 [cited 2023 Jul 17]. Available at: <https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/270>
- Клинические рекомендации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. 2018. Clinical guidelines. Tobacco dependence syndrome, tobacco withdrawal syndrome in adults. 2018 (in Russian).
- Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Federal Law of 23.02.2013 No. 15-FZ «On the Protection of Citizens' Health from the Effects of Second-Hand Tobacco Smoke and the Consequences of Tobacco Consumption» (in Russian).
- Российский статистический ежегодник. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. Russian statistical yearbook. 2023: Stat.sb./Rosstat. Moscow, 2023 (in Russian).
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.; ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Benowitz NL, Prochaska JJ. Smoking cessation after acute myocardial infarction. *JACC* 2013;61(5):533–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.017
- Lang AE. Update on the National Cancer Institute's Smoking Cessation at Lung Examination Collaboration Trials. *Chest* 2024;165(6):1302–6. DOI: 10.1016/j.chest.2023.12.016
- Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. & ZESCA Investigators. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *JACC* 2013;61(5):524–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1030
- Jankowski P, Kosior DA, Sowa P et al. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey. *Cardiol J* 2020;27(5):533–40. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0072
- Snatere M, Deckers JW, Lenzen MJ et al. & EUROASPIRE Investigators. Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2018;(258):1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.064
- Streck JM, Rigotti NA, Livingstone-Banks J et al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;5(5):CD001837. DOI: 10.1002/14651858.CD001837.pub4

## Вывод

Не все пациенты даже после перенесенной госпитализации отказываются от курения. Интенсивное консультирование по прекращению курения и добавление НЗТ значительно повышают вероятность отказа от курения. При этом возраст, социально-экономический статус, участие в реабилитации и консультации врача положительно связаны с большей вероятностью отказа от курения. Часть пациентов хоть и сокращают количество выкуриваемых в день сигарет, но не отказываются от курения полностью, поэтому необходимо искать другие пути решения и снижения вреда от горючих сигарет. Переход на АИДН хотя и не помогает полностью отказаться от никотина, но облегчает симптомы астмы, ХОБЛ и ССЗ у бывших курильщиков классических сигарет. АИДН остаются менее вредной альтернативой, так как табачный дым содержит более 4500 различных токсичных веществ, включая канцерогенные и мутагенные. Эти компоненты вызывают значительное повреждение клеточных мембран, системное хроническое воспаление и ЭД, что приводит к повышению риска ССЗ и тромбообразующих событий. АИДН содержат меньше вредных и потенциально вредных веществ по сравнению с табачным дымом и имеют меньшую цитотоксичность, однако они все еще содержат канцерогенные вещества, могут вызывать окислительный стресс и воспаление, но в меньшей степени, чем классические сигареты. Хотя ЭСНТ и ЭС считаются менее вредными по сравнению с традиционными сигаретами, они не являются полностью безопасными. Полный отказ от курения и никотинсодержащих продуктов остается наилучшим вариантом для поддержания здоровья.

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

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

12. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(8):CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub5
13. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Int Emergency Med* 2021;16(3):687-96. DOI: 10.1007/s11739-021-02674-3
14. Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Вовк Я.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II. *Врач.* 2020;(7):68-74. DOI: 10.29296/25877305-2020-07-13  
Bontsevich R.A., Shershneva A.S., Vovk Ya.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: assessment of knowledge of physicians of the therapeutic profile. Results of the ASCO-II study. *Doctor.* 2020;(7):68-74. DOI: 10.29296/25877305-2020-07-13 (in Russian).
15. Бонцевич Р.А., Водягина А.Я., Умеренков А.А. и др. Бронхиальная астма – фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA-III». *Вестник современной клинической медицины.* 2024;17(2):23-33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23-33  
Bontsevich R.A., Vodakhina A.Ya., Umerenkov A.A., et al. Bronchial asthma – a pharmacoepidemiological cross-section of physicians' knowledge. Results of the "ASSA-III" study. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2024;17(2):23-33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23-33 (in Russian).
16. Andreozzi P, Gussoni G, Sesti G et al. Impact of electronic cigarettes (e-cigs) and heat-not-burn/heated tobacco products (HnB/HTP) on asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a viewpoint of the Italian Society of Internal Medicine. *Intern Emerg Med* 2024;19(1):1829-37. DOI: 10.1007/s11739-024-03648-x
17. Berlowitz JB, Xie W, Harlow AF et al. E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013-2019). *Circulation* 2022;145(20):1557-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057369
18. Choi S, Lee K, Park SM. Combined Associations of Changes in Noncombustible Nicotine or Tobacco Product and Combustible Cigarette Use Habits With Subsequent Short-Term Cardiovascular Disease Risk Among South Korean Men: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2021;144(19):1528-38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054967
19. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46(1):91-111. DOI: 10.1016/S0033-0620(03)00087-2. PMID: 12920702
20. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2021;(787):108365. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108365. Epub 2021 Jan 11. PMID: 34083039; PMCID: PMC8287787
21. Yugar-Toledo C, Rodrigues B, Vilela-Martin J et al. Smoking and Endothelial Dysfunction: An Integrated – Medical and Molecular Review. *Med Res Arch* 2022;(10). DOI: 10.18103/mra.v10i9.3105
22. Klein J, Diaba-Nuhoho P, Giebe S et al. Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflugers Arch* 2023;475(7):835-44. DOI: 10.1007/s00424-023-02824-w
23. Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. Tobacco control, tobaccocontrol-2017-053808. *Advance Online Publication* 2017. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808
24. Chapman F, Sticken ET, Wiecezorek R et al. Multiple endpoint in vitro toxicity assessment of a prototype heated tobacco product indicates substantially reduced effects compared to those of combustible cigarette. *Toxicol In Vitro* 2023;(86):105510. DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105510
25. Münzel T, Hahad O, Kuntic M et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 2020;41(41):4057-70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460
26. Lugg ST, Scott A, Parekh D et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax* 2022;77(1):94-101. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296
27. Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C et al. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;(93):14-33. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.10.006
28. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2016;18(10):1926-36. DOI: 10.1093/ntr/ntw119
29. Tan AS, Bigman CA. E-cigarette awareness and perceived harmfulness: prevalence and associations with smoking-cessation outcomes. *Am J Prev Med* 2014;47(2):141-9. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.02.011. Epub 2014 Apr 30. Erratum in: *Am J Prev Med* 2016;50(5):674-6. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.01.006
30. Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1(1):CD013790. DOI: 10.1002/14651858.CD013790.pub2
31. Cruz-Jiménez L, Barrientos-Gutiérrez I, Vidaña-Pérez D et al. Heated tobacco product use frequency, smoking quit attempts, and smoking reduction among Mexican adult smokers. *Tob Induc Dis* 2024;(22). DOI: 10.18332/tid/187576
32. Pasquereau A, Guignard R, Andler R, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. *Addiction* 2017;112(9):1620-8. DOI: 10.1111/add.13869
33. Mantey DS, Cooper MR, Loukas A, Perry CL. E-cigarette Use and Cigarette Smoking Cessation among Texas College Students. *Am J Health Behav* 2017;41(6):750-9. DOI: 10.5993/AJHB.41.6.9
34. Obernolte H, Niehof M, Braubach P et al. Cigarette smoke alters inflammatory genes and the extracellular matrix – investigations on viable sections of peripheral human lungs. *Cell Tissue Res* 2022;387(2):249-60. DOI: 10.1007/s00441-021-03553-1
35. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(9.1):34-7.  
Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco smoking and community-acquired pneumonia. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(9.1):34-7 (in Russian).
36. Marinucci L, Coniglio M, Valenti C et al. In Vitro effects of alternative smoking devices on oral cells: Electronic cigarette and heated tobacco product versus tobacco smoke. *Arch Oral Biol* 2022;144:105550. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105550
37. Colombo G, Dalle-Donne I, Orioli M et al. Oxidative damage in human gingival fibroblasts exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 2012;52(9):1584-96. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.030
38. Zanetti F, Titz B, Sewer A et al. Comparative systems toxicology analysis of cigarette smoke and aerosol from a candidate modified risk tobacco product in organotypic human gingival epithelial cultures: A 3-day repeated exposure study. *Food Chem Toxicol* 2017;(101):15-35. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.027
39. Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb* 2024;31(3):189-200. DOI: 10.5551/jat.RV22015
40. Seo YS, Park JM, Kim JH, Lee MY. Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species Formation: A Concise Review. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(9):1732. DOI: 10.3390/antiox12091732
41. Giebe S, Hofmann A, Brux M et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function. *Redox Biol* 2021;(47):102150. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102150
42. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1460-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154
43. Sevilla-Montero J, Labrousse-Arias D, Fernández-Pérez C et al. Cigarette Smoke Directly Promotes Pulmonary Arterial Remodeling and Kv7.4 Channel Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(10):1290-305. DOI: 10.1164/rccm.201911-22380C
44. Haptonstall KP, Choroomi Y, Moheimani R et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;319(3):H547-H556. DOI: 10.1152/ajpheart.00307.2020
45. Giebe S, Brux M, Hofmann A et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next-generation tobacco and nicotine product extracts on inflammatory biomarkers of human monocytes. *Pflugers Arch* 2023;475(7):823-33. DOI: 10.1007/s00424-023-02809-9
46. Li X, Wang X, Cui P et al. Comparison of Biomarkers of Exposure in a Controlled Study of Smokers Switched from Conventional Cigarettes to Heated Tobacco Products. *Toxics* 2023;11(10):816. DOI: 10.3390/toxics11100816

47. Gale N, McEwan M, Hardie G et al. Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit smoking. *Intern Emerg Med* 2022;17(7):2017-30. DOI: 10.1007/s11739-022-03062-1
48. Lüdicke F, Picavet P, Baker G et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2018;20(2):173-82. DOI: 10.1093/ntr/ntx028
49. Lüdicke F, Picavet P, Baker G et al. Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018;20(2):161-72. DOI: 10.1093/ntr/ntw287
50. McEwan M, Gale N, Ebajemito JK et al. A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation. *Toxicol Rep* 2021;8:994-1001. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.003
51. Lüdicke F, Haziza C, Weitkunat R, Magnette J. Evaluation of Biomarkers of Exposure in Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label 5-Day Exposure Study. *Nicotine Tob Res* 2016;18(7):1606-13. DOI: 10.1093/ntr/ntw022
52. Ansari SM, Hession PS, David M et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial. *Biomarkers* 2024;29(5):298-314. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2358318
53. Gale N, McEwan M, Eldridge AC et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects. *Nicotine Tob Res* 2019;21(9):1220-7. DOI: 10.1093/ntr/nty104
54. Ogden MW, Marano KM, Jones BA et al. Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure. *Biomarkers* 2015;20(6-7):391-403. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1094134
55. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(11):1934-43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915
56. Lüdicke F, Baker G, Magnette J et al. Reduced Exposure to Harmful and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1. *Nicotine Tob Res* 2017;19(2):168-75. DOI: 10.1093/ntr/ntw164
57. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A et al. Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2020;22(4):549-59. DOI: 10.1093/ntr/ntzo84
58. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81(Suppl.2):S139-S150. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003
59. Bosilkovska M, Tran CT, de La Bourdonnaye G et al. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product. *Toxicol Lett*. Published online May 5, 2020. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.04.013
60. Tricker AR, Kanada S, Takada K et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 6: 6-Day randomized clinical trial of a menthol cigarette in Japan. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64(Suppl.2):S64-S73. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.08.007
61. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81:489-99. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.09.014

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Максимов Максим Леонидович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», декан фак-та профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: maksim\_maksimov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8979-8084; SPIN-код: 6261-3982; Author ID: 196259, Scopus Author ID: 55672273000

**Данилова Марина Сергеевна** – сотрудник Международного научно-образовательного центра Медицинского института ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». E-mail: 67cloud40@gmail.com; ORCID: 0009-0000-1656-6517

**Шикалева Анастасия Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, ассистент каф. общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: shikaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1798-0490; SPIN-код: 4092-1591; Author ID: 1009243

**Звегинцева Альбина Айратовна** – врач-клинический фармаколог, зав. отд-нием клинической фармакологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ, ассистент каф. клинической фармакологии и фармакотерапии, ассистент каф. безопасности медицинской деятельности и оценки технологий здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: albina.zvegintseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9327-9324

Поступила в редакцию: 11.11.2024

Поступила после рецензирования: 21.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Maksim L. Maksimov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. E-mail: maksim\_maksimov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8979-8084; SPIN code: 6261-3982; Author ID: 196259, Scopus Author ID: 55672273000

**Marina S. Danilova** – Mari State University. E-mail: 67cloud40@gmail.com; ORCID: 0009-0000-1656-6517

**Anastasiia A. Shikaleva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan State Medical University. E-mail: shikaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1798-0490; SPIN code: 4092-1591; Author ID: 1009243

**Albina A. Zvegintseva** – department head, Republican Clinical Hospital, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: albina.zvegintseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9327-9324

Received: 11.11.2024

Revised: 21.11.2024

Accepted: 21.11.2024



# The influence of anti-aging approaches on testosterone levels in sedentary elderly men

Khaled A. Abdel-Sater✉

Faculty of Dentistry, Mutah University, Karak, Jordan

✉Kabdelsater@mutah.edu.jo

## Abstract

**Introduction.** With thirty percent of the world's population not getting enough exercise, Worldwide, physical inactivity ranks as one of the most common cause of premature mortality. Rapid drops in physical activity, decreased mobility, and early morbidity are characteristics of aging. As the population over 80 continues to rise, aging raises the danger of age-related illnesses and changes in hormone release.

**Aim.** Understanding the aging process is useful in developing pharmacological therapies and identifying therapeutic targets for age-related testosterone deficiency. Therefore, the purpose of this study is to present a thorough evaluation of the effects of anti-aging strategies on testosterone levels in older, inactive men.

**Methods.** A literature search was completed for clinical and preclinical studies published in English between 2016 and 2024 related to age, sedentary life, testosterone, and anti-aging strategies.

**Results.** Age-related diseases can be prevented and treated by anti-aging techniques including calorie restriction, a balanced diet, regular exercise, weight control, diabetes management, and quitting smoking. Regular exercise raises total testosterone, free testosterone, and muscle steroidogenesis. In older men, testosterone replacement treatment increases bone density, cholesterol, protein synthesis, strength, erectile function, sexual desire, and general cognitive performance. Dehydroepiandrosterone supplementation, however, may improve health without having a detrimental impact, perhaps reversing arterial age and lowering the risk of cardiovascular disorders, according to certain research.

**Conclusion.** This article evaluates the prospects for anti-aging procedures to assist in reducing the adverse effects of aging and physical inactivity in men.

**Keywords:** sedentary life, testosterone, testosterone replacement therapy, elderly men.

**For citation:** Abdel-Sater K.A. The influence of anti-aging approaches on testosterone levels in sedentary elderly men. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 101–105 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00522

## Тестостерон при старении, связанном с сидячим образом жизни, и стратегии борьбы со старением

Халед А. Абель-Шатер✉

Стоматологический факультет Университета Муты, Карак, Иордания

✉Kabdelsater@mutah.edu.jo

## Аннотация

**Введение.** Поскольку 30% населения мира не получают достаточной физической нагрузки, отсутствие физической активности считается одной из наиболее распространенных причин преждевременной смертности во всем мире. Стремительное снижение физической активности, уменьшение подвижности и ранняя заболеваемость являются признаками старения. По мере того, как людей в возрасте старше 80 лет становится все больше, старение создает угрозу возрастных заболеваний и изменений процесса высвобождения гормонов.

**Цель.** Понимание процесса старения важно для разработки фармакотерапии и идентификации мишеней для лечения возрастного дефицита тестостерона. Таким образом, целью настоящей работы было представить полную оценку влияния стратегий борьбы со старением на уровень тестостерона у пожилых малоподвижных мужчин.

**Методы.** Выполнен поиск опубликованных с 2016 по 2024 г. англоязычных литературных источников о клинических и доклинических исследованиях, посвященных изучению возраста, сидячего образа жизни, тестостерона и стратегий борьбы со старением.

**Результаты.** Возрастные заболевания можно предупреждать и лечить, используя методы замедления старения, такие как сокращение калорийности рациона, сбалансированная диета, регулярные физические упражнения, контроль массы тела, контроль диабета и отказ от курения. Регулярные физические упражнения обеспечивают повышение уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, стероидогенеза во время мышечной работы. У мужчин старшего возраста заместительная терапия тестостероном обеспечивает повышение плотности костной ткани, улучшает уровень холестерина, синтез белков, физическую силу, эректильную функцию, половое влечение и когнитивные способности. При этом биодобавки с дегидроэпиандростероном могут улучшать здоровье, не оказывая пагубного воздействия. По данным ряда исследований, они могут обратить вспять процесс старения сосудов и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

**Заключение.** В статье представлена оценка перспектив применения омолаживающих процедур для уменьшения неблагоприятных последствий старения и отсутствия физической активности у мужчин.

**Ключевые слова:** сидячий образ жизни, тестостерон, заместительная терапия тестостероном, пожилые мужчины.

**Для цитирования:** Х.А. Абель-Шатер. Тестостерон при старении, связанном с сидячим образом жизни, и стратегии борьбы со старением. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 101–105. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00522

## Introduction

Worldwide, physical inactivity ranks as one of the most common cause of premature mortality (6% of deaths glob-

ally) [1]. According to World Health Organization's estimates, 31% of people worldwide do not engage in regular exercise to maintain their health [2]. According to data,

women are generally less active than males, and there are notable regional and national variations in physical activity levels. It is greatest in nations with high incomes. Owing to shifting mobility patterns, rising technological use, and urbanization, inactivity rates in some nations can reach 70% [3]. There is a negative correlation between physical inactivity and chronic illnesses, non-communicable diseases, and early death [4]. According to estimates, physical inactivity contributes between 6% and 10% of premature deaths worldwide, 30% of instances of coronary heart disease, 27% of type 2 diabetes, and obesity, and between 21% and 25% of cases of breast and colon cancer [5].

Aging is characterized by abrupt declines in physical activity, a reduction in mobility and functional independence, and an early onset of morbidity. The proportion of people 60 years of age and older is increasing. By 2030, there will be 1.4 billion people in the world who are 60 years of age or older, by 2050, that number will rise to 2.1 billion [6].

Aging increases the risks of many illnesses, such as diabetes, heart diseases, cataracts, arthritis, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, and neurodegenerative diseases. Also, it is related to alterations in the secretion of certain hormones for example growth hormone, thyroid hormone, dehydroepiandrosterone, and insulin-like growth factor [7].

Elderly men are at risk of sedentary lifestyles. Since aging causes majority of chronic illnesses, understanding the aging process is expected to help discover therapeutic targets for age-related testosterone insufficiency and create pharmacological treatments appropriate for authorized clinical use in the future [8]. Therefore, this review aims to provide a systematic overview of the effect of antiaging strategies on testosterone in sedentary older males.

### The decline of testosterone with age

Testosterone levels in men begin to decline at around 30 to 40 years of age and continue until death [9]. Annually the level of testosterone decreases at a rate of around 2.8% [10]. Twenty percent of men in their 60s and over fifty percent of men in their 80s had serum testosterone levels considerably subnormal [9].

Local and systemic illness, prescription medications, lung tumors, excessive smoking or alcohol, obesity, and untreated diabetes were correlated with a decrease in testosterone [11]. Testosterone levels have been reported in untreated elderly diabetic males approximately 15% lower compared to their non-diabetic counterparts [12]. Opiates and anticonvulsants, can negatively impact testosterone production by altering hormonal signaling or enzyme activity. Opiates change the luteinizing hormone (LH) pulsatility while anticonvulsants decrease the hepatic enzyme induction [15]. Regardless of age, both smoking and lung tumors lower testosterone levels [16]. According to J. Okwara et al. [17], chronic alcohol users had testosterone levels that were 12% lower than those of non-drinkers. Low testosterone levels are strongly linked to male obesity and diabetes. Reduced levels of testosterone are closely associated with a number of variables, including visceral obesity, insulin re-

sistance, poor glycemic control, and longer duration of diabetes [18].

There are many factors involved in the reduction of testosterone levels with aging. These factors include a reduction in the pituitary LH and gonadotropin-releasing hormone releases and Leydig cell number and Leydig cell responsiveness (Leydig cell aging). Aging is associated with a dampening of the diurnal rhythm of testosterone secretion with a rise in the levels of sex hormone-binding globulins. This rise in sex hormone-binding globulin levels is caused by a rise in manufacture [19].

The reduction of testosterone level is associated with depression, fatigue, decreased energy level, deteriorated muscle and bone mass, difficulty concentrating, hot flashes, sexual dysfunction, such as impotence, erectile dysfunction, and decreased libido, sarcopenia, as well as a rise in mortality from heart disease, hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes, and insulin resistance [20].

### The decline of testosterone with an inactive lifestyle

Men's normal decrease in testosterone with age is greatly accelerated by a sedentary lifestyle. A sedentary lifestyle can significantly contribute to decline testosterone levels. The mechanisms of subnormal levels of testosterone include reduced blood flow, high body fat, loss of muscle mass, increase of stress, and disrupted sleep [21].

A decrease in blood flow leads to impairment of testosterone production [22]. Inactivity is associated with weight gain and an increase in body fat (specifically visceral fat) that can convert testosterone into estrogen, further lowering your hormone levels. Visceral fat secretes hormones and inflammatory agents. Chronic inflammation triggered by excess fat disrupts the signaling processes involved in testosterone synthesis, directly suppressing its production [21].

Without regular exercise, there is a loss of muscle mass. This can decrease testosterone production, as muscle mass plays a vital role in hormone synthesis [23]. Higher stress levels and disrupted sleep can disrupt hormone balance and lower testosterone. Cortisol, your primary stress hormone, directly antagonizes testosterone production. Deep sleep is necessary for the synthesis of the most testosterone [24].

Antiaging strategies. These strategies can encompass a range of lifestyle modifications, medical therapies and stem Leydig cell transplantation.

### Lifestyle modifications

They include physical activity, a balanced diet, and healthy sleep. It has been demonstrated that maintaining a normal weight and exercise level can safely raise testosterone secretion. A normal body weight reduces the risk of low testosterone levels associated with obesity [25].

### A. Physical activity

All physical activities, however, have the capacity to enhance well-being if they are performed regularly, for an adequate amount of time, and with sufficient intensity. In order to benefit from many of these advantages, the World

Health Organization's physical activity guidelines advise people to exercise for at least 150–300 minutes a week at a moderate to intense level or 75–150 minutes a week at a vigorous level, or an equivalent combination [26]. It could be necessary to engage in greater activity if one wants to maintain or lose weight [27].

Physical activity improves the following health outcomes: decreased anxiety and depressive symptoms, better sleep, increased mortality from cardiovascular disease and other causes, incident hypertension, incident cancers specific to specific sites, incident type-2 diabetes, and improved measures of adiposity. Engaging in physical activity assists elderly individuals in preventing falls, the harm they cause, and the decline in their bone density and functional capacity [26].

The most effective non-pharmacological method for raising testosterone production is regular exercise. The level of testosterone depends upon type (i.e., resistance or endurance), frequency, volume, intensity (high, moderate, and low), and duration of exercise [1]. Acute endurance exercise (such as running, cycling, or swimming) increases the testosterone level while chronic high-volume endurance exercise may lead to lower testosterone levels. Strength training or weightlifting is generally associated with increases in testosterone levels. Compound movements (like squats or deadlifts) that engage multiple muscle groups are particularly effective. Regular, consistent training (as opposed to sporadic sessions) tends to lead to better hormonal responses [26]. However, overtraining or inadequate recovery can suppress testosterone levels. The amount of muscle involved in resistance exercises affects testosterone response. Larger muscle groups (e.g., legs and back) tend to elicit a greater hormonal response than smaller muscle groups. Higher volume (more sets and repetitions) often results in greater acute increases in testosterone [27]. Increases in testosterone are often observed after high-intensity resistance training sessions. Short-duration, high-intensity workouts typically lead to acute increases in testosterone. However, prolonged exercise (especially at high volumes in endurance sports) can result in a decrease in testosterone levels due to increased cortisol production and energy deficit [22].

## B. Sleep

Prioritizing sleep is essential for physical and mental restoration. Chronic sleep deprivation can accelerate aging and is associated with decline testosterone levels. The symptoms of testosterone insufficiency and self-reported sleep quality are correlated linearly [28].

## C. Stress management

Chronic stress is likely to lower your testosterone levels due to the direct inhibition of cortisol on Leydig cells and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Reducing stress through techniques like mindfulness, yoga, or meditation can lower cortisol levels and elevate testosterone levels [29].

## D. Nutrition

Consuming a balanced diet composed of an abundance of healthful grains, fruits, veggies, lean meats, and healthy fats

can help supply essential nutrients essential for testosterone production and combat oxidative stress and inflammation [24]. Total testosterone levels significantly increased in response to a weight-loss diet, both with and without frequent exercise [28]. When honey is taken orally, it raises men's blood testosterone levels via stimulating the synthesis of LH. It is packed with antioxidants, minerals (such as zinc), and many vitamins (including B vitamins). Particularly zinc is recognized to be essential for the synthesis of testosterone [29].

## Caloric restriction

Caloric restriction (CR) is the reducing caloric intake by 20–60% without malnutrition. It delays age-related disorders and can increase the lifespan of mice by as much as 40% or more. Its effects on testosterone levels by different factors, such as the degree of CR, the duration of the diet, the individual's age, sex, and overall health status. Some studies suggest that short-term CR can lead to a decline in testosterone levels. This is because the body's adaptive response to reduced energy availability, where it conserves energy and minimizes reproductive functions, including testosterone production [30].

Long-term calorie restriction frequently results in weight loss, and in overweight or obese people in particular, a decrease in body fat may have a favorable impact on testosterone levels. Excess visceral fat is associated with lower testosterone levels, so losing fat can help restore or improve hormonal balance. This happens through two different mechanisms: enhanced testicular function and decreased testosterone conversion to  $\beta$ -estradiol via adipose tissue's aromatase activity [31].

## CR mimetics

CR mimetics are compounds that aim to mimic the physiological effects of calorie restriction without actually reducing caloric intake. The CR mimetics include natural compounds (such as resveratrol, curcumin, and quercetin), and pharmacological drugs (such as metformin and rapamycin) [32].

A significant natural polyphenolic chemical, resveratrol may be found in several fruits and vegetables, including peanuts, grapes, and peanut sprouts. It is a sirtuin-activating compound that has been shown to extend lifespan and modulate insulin secretion and action [33]. Resveratrol effectively inhibits a number of processes, including angiogenesis, oxidative stress, apoptosis, inflammation, and mitochondrial malfunction. Furthermore, it inhibits platelet aggregation to further exhibit its cardioprotective effects [34]. It has been demonstrated that resveratrol supplementation causes a penile erection, reduces germ cell apoptosis, increases blood testosterone concentration, and enhances sperm quality and epididymal sperm count [35]. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is directly stimulated by resveratrol while, the testes are unaffected [36].

Curcumin, derived from turmeric, curcumin has antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. It enhanced testicular hemodynamics, follicle-stimulating

hormone, testosterone, and nitric oxide levels while markedly suppressing the lipid profile [37].

Quercetin, present in vegetables and fruits may mimic some effects of CR and promote health span [38]. It has been shown that quercetin inhibits the enzyme that converts testosterone into testosterone glucuronide, enhancing testicular functioning and testosterone levels [39].

### Medical therapies

Testosterone replacement therapy in old man led to advancements in physical function, strength, protein synthesis, cholesterol, and bone density. It may increase total sexual satisfaction, strengthen erectile function, and increase sexual desire. It is widely recognized to support erythropoiesis, mood, muscle mass, bone density, body composition, and cognitive performance, including working memory, verbal, spatial, and visual. Administering testosterone elevates the expression of genes and glucose transporter type 4 and enhances the activity of glycolytic enzymes (hexokinase, phosphofruktokinase, and glycogen synthase) [40].

However, not every elderly man will benefit from this replacement. According to some studies, testosterone replacement therapy for older men does not significantly improve strength or cognitive function, but it does cause coronary artery plaque to build and is consistently found to have no effect on insulin sensitivity. Regular monitoring of testosterone levels, as well as screenings for prostate health and blood counts, is crucial during replacement [41]. While the effectiveness of testosterone replacement therapy is still debatable, some have hypothesized that administering the testosterone precursor dehydroepiandrosterone might enhance health without having adverse consequences [42].

Male hypogonadism can be effectively treated using gonadotropins, such as human chorionic gonadotropin (approved by U.S. Food and Drug Administration for this purpose). However, gonadotropins are expensive and must be administered by intramuscular or subcutaneous injection. Human chorionic gonadotropin has the same structure and function as the LH [27]. It is both safer and more efficient treatment and can be used in patients with pituitary dysfunction. It stimulates the testes to produce more testosterone and is particularly useful for men desiring to preserve spermatogenesis and fertility [43].

Long-term usage of selective estrogen receptor modulators, seems to be safe and well-tolerated, and it appears to be quite successful at generating physiologic testosterone levels. Selective estrogen receptor modulators enhance the

synthesis of LH and subsequent testosterone by blocking the negative feedback that estrogen has on the hypothalamus. It is used to restore testosterone levels while preserving fertility by stimulating the body's testosterone production [44].

Aromatase inhibitors can help increase testosterone levels by preventing the conversion of testosterone to estrogen, thus enhancing endogenous testosterone production. These drugs may also increase testosterone levels, but if used over an extended period of time, the suppression of estrogen may result in decreased bone mineral density. They are also designed to prevent the tissues from converting testosterone into estrogen, which suppresses the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the presence of estrogen [45].

It also was found that nerve growth factor increased LH, follicle-stimulating hormone, and testosterone levels as well as indices of sexual behavior in mice, such as mounting and ejaculation times [46].

It has also been demonstrated that oxytocin stimulates the production of gonadotropin-releasing hormone, and it has been suggested that intranasal oxytocin might one day be used as a treatment for testosterone insufficiency [47].

Senolytics, including dasatinib, fisetin, and navitoclax, improved sperm concentration and serum testosterone levels while decreasing aberrant sperm morphology; they had no effect on fertility. The antioxidant impact is what causes this result [48].

Osteoporosis, diminished cognitive function, loss of muscular mass and function, and a notable reduction of rat testis and spermatogenesis are all linked to vitamin D insufficiency in the elderly [49]. Reduced androgen production is at least partially responsible for these findings [50].

### Stem Leydig cell transplantation

It can undergo differentiation into fully developed Leydig cells, be subject to hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation, and reestablish circadian rhythm testosterone production. Most of the current research on stem Leydig cell transplantation has been conducted in animal models [51]. More research is needed to translate these findings into clinical applications for humans. Factors such as the source of stem cells, transplantation techniques, and the long-term effects of such interventions are still under investigation.

**Declaration of interest statement.** No conflict of interest.

**Fund.** No particular funding agency grant was given for this research. The author did not receive any funds to help with the creation of this work. This work was carried out without any financing.

### Литература / References

1. WHO. WHO guidelines on a glance physical activity and sedentary behavior. World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789240014886>
2. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6(10):e1077-e86. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7
3. Altenburg TM, Chinapaw MJM, SBRN Terminology Consensus Project Participants. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behavioral Nutr Physiol Activity* 2017;14(1):75. DOI: 10.1186/s12966-017-0525-8
4. Katzmarzyk PT, Friedenreich C, Shiroma EJ, Lee IM. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income, and high-income countries. *Br J Sports Med* 2022;56(2):101-6. DOI: 10.1136/bjsports-2020-103640
5. Ding D, Kolbe-Alexander T, Nguyen B et al. The economic burden of physical inactivity: a systematic review and critical appraisal. *Br J Sports Med* 2017;51(19):1392-409. DOI: 10.1136/bjsports-2016-097385
6. WHO. Aging and health. Geneva: World Health Organization; 2022 Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/aging-and-health>



7. Li Z, Zhang Z, Ren Y et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology* 2021;22(2):165-87. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5
8. Zhao Y, Seluanov A, Gorbunova V. Revelations about aging and disease from unconventional vertebrate model organisms. *Ann Rev Genet* 2021;(55):135-59. DOI: 10.1146/annurev-genet-071719-021009
9. Zhu A, Andino J, Daignault-Newton S et al. What Is a Normal Testosterone Level for Young Men? Rethinking the 300 ng/dL Cutoff for Testosterone Deficiency in Men 20-44 Years Old. *J Urol* 2022;208(6):1295-302. DOI: 10.1097/JU.0000000000002928
10. Erenpreiss J, Fodina V, Pozarska R et al. Prevalence of testosterone deficiency among aging men with and without morbidities. *Aging Male* 2020;23(5):901-5. DOI: 10.1080/13685538.2019.1621832
11. Wittert G, Grossmann M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in aging men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1233-42. DOI: 10.1007/s11154-022-09746-5
12. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;(13):897029. DOI: 10.3389/fendo.2022.897029
13. Mascarenhas C, Sousa ACA, Rato L. Effects of Pharmaceutical Substances with Obesogenic Activity on Male Reproductive Health. *Int J Mol Sci* 2024;25(4):2324. DOI: 10.3390/ijms25042324
14. Durovski D, Jankovic M, Prekovic S. Insights into Androgen Receptor Action in Lung Cancer. *Endocrines* 2023;4(2):269-80. DOI: 10.3390/endocrines4020022
15. Platz EA, Barber JR, Chadid S et al. Nationally representative estimates of serum testosterone concentration in never-smoking, lean men without aging-associated comorbidities. *J Endocr Soc* 2019;(3):1759-70. DOI: 10.1210/je.2019-00151
16. Koh K, Kim SS, Kim JS et al. Relationship between Alcohol Consumption and Testosterone Deficiency according to Facial Flushes among Middle-Aged and Older Korean Men. *Korean J Fam Med* 2022;43(6):381-7. DOI: 10.4082/kjfm.21.0173
17. Okwara J, Ezeugwunne I, Onunkwo S et al. Effect of alcohol consumption on testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in males residing in Newei Metropolis, Anambra state, Nigeria. *Ind J Forensic Commun Med* 2019;(6):13-7. DOI: 10.18231/2394-6776.2019.0005
18. Khalil SHA, Dandona P, Osman NA et al. Diabetes surpasses obesity as a risk factor for low serum testosterone level. *Diabetol Metab Syndr* 2024;16(1):143. DOI: 10.1186/s13098-024-01373-1
19. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust* 2016;205(4):173-8. DOI: 10.5694/mja16.00393
20. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. *Aging Male* 2021;24(1):119-38. DOI: 10.1080/13685538.2021.1962840
21. Ko DH, Kim SE, Lee JY. Prevalence of Low Testosterone According to Health Behavior in Older Adults Men. *Healthcare (Basel)* 2020;9(1):15. DOI: 10.3390/healthcare9010015
22. Riachy R, McKinney K, Tuwendorj DR. Various Factors May Modulate the Effect of Exercise on Testosterone Levels in Men. *J Funct Morphol Kinesiol* 2020;5(4):81. DOI: 10.3390/jfmk5040081
23. Schwanbeck SR, Cornish SM, Barss T, Chillibeck PD. Effects of Training With Free Weights Versus Machines on Muscle Mass, Strength, Free Testosterone, and Free Cortisol Levels. *J Strength Cond Res* 2020;34(7):1851-9. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003349
24. Liu PY, Reddy RT. Sleep, testosterone and cortisol balance, and aging men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1323-39. DOI: 10.1007/s11154-022-09755-4
25. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200(2):423-32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115
26. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54(24):1451-62. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955
27. Ilić M, Pang H, Vlaški T et al. Motives and Barriers for Regular Physical Activity among Medical Students from the Western Balkans (South-East Europe Region). *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(23):16240. DOI: 10.3390/ijerph192316240
28. Armamento-Villareal R, Aguirre LE, Qualls C, Villareal DT. Effect of Lifestyle Intervention on the Hormonal Profile of Frail, Obese Older Men. *J Nutr Health Aging* 2016;20(3):334-40. DOI: 10.1007/s12603-016-0698-x
29. Banihani SA. Mechanisms of honey on testosterone levels. *Heliyon* 2019;5(7):e02029. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02029
30. Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM et al.; CALERIE Study Group. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: highlights from CALERIE phase 2. *Nutr Rev* 2021;79(1):98-113. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa085
31. Wiciński M, Erdmann J, Nowacka A et al. Natural Phytochemicals as SIRT Activators-Focus on Potential Biochemical Mechanisms. *Nutrients* 2023;15(16):3578. DOI:10.3390/nu15163578
32. Zhu X, Yang J, Zhu W et al. Combination of Berberine with Resveratrol Improves the Lipid-Lowering Efficacy. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3903. DOI: 10.3390/ijms19123903
33. Zhu Z, Zhao H, Cui H et al. Resveratrol Improves the Frozen-Thawed Ram Sperm Quality. *Animals (Basel)* 2023;13(24):3887. DOI: 10.3390/ani13243887
34. Hassanin HM, Kamal AA, Ismail OI. Resveratrol ameliorates atrazine-induced caspase-dependent apoptosis and fibrosis in the testis of adult albino rats. *Sci Rep* 2024;14(1):17743. DOI: 10.1038/s41598-024-67636-z
35. Belhan S, Yildirim S, Huyut Z et al. Effects of curcumin on sperm quality, lipid profile, antioxidant activity and histopathological changes in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Andrologia* 2020;52(6):e13584. DOI: 10.1111/and.13584
36. Bidian C, Mitrea DR, Vasile OG et al. Quercetin and curcumin effects in experimental pleural inflammation. *Med Pharm Rep* 2020;93(3):260-6. DOI: 10.15386/mpr-1484
37. Wang D, Li Y, Zhai QQ et al. Quercetin ameliorates testosterone secretion disorder by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the miR-1306-5p/HSD17B7 axis in diabetic rats. *Bosn J Basic Med Sci* 2022;22(2):191-204. DOI: 10.17305/bjbm.2021.6299
38. Pastuszak AW, Moon YM, Scovell J et al. Poor Sleep Quality Predicts Hypogonadal Symptoms and Sexual Dysfunction in Male Nonstandard Shift Workers. *Urology* 2017;(102):121-5. DOI: 10.1016/j.urology.2016.11.033
39. Ullah R, Naz R, Batool A et al. RF9 Rescues Cortisol-Induced Repression of Testosterone Levels in Adult Male Macaques. *Front Physiol* 2021;12:630796. DOI: 10.3389/fphys.2021.630796
40. Mohler ER 3rd, Ellenberg SS, Lewis CE et al. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Biomarkers in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):681-8. DOI: 10.1210/je.2017-02243. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(1):dgz042. DOI: 10.1210/clinem/dgz042
41. Zitzmann M. Testosterone deficiency and chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol* 2024;(37):100365. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100365
42. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clin Proc* 2021;96(3):788-814. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.033
43. Fink J, Ide H, Horie S. Management of Male Fertility in Hypogonadal Patients on Testosterone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(2):275. DOI: 10.3390/medicina60020275
44. Handrapal JC, Nielson S, Patel DP et al. Characterising the safety of clomiphene citrate in male patients through prostate-specific antigen, haematocrit, and testosterone levels. *BJU Int* 2016;118(6):994-1000. DOI: 10.1111/bju.13546
45. Dias JP, Shardell MD, Carlson OD et al. Testosterone vs. aromatase inhibitor in older men with low testosterone: effects on cardiometabolic parameters. *Andrology* 2017;5(1):31-40. DOI: 10.1111/andr.12284
46. Luo J, Yang Y, Zhang T et al. Nasal delivery of nerve growth factor rescue hypogonadism by up-regulating GnRH and testosterone in aging male mice. *EBioMedicine* 2018;(35):295-306. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.021
47. Salehi MS, Pandamooz S, Khazali H. Oxytocin intranasal administration as a new hope for hypogonadotropic hypogonadism patients. *Med Hypotheses* 2017;(109):88-9. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.09.020
48. Garcia DN, Hense JD, Zanini BM et al. Dasatinib and quercetin increase testosterone and sperm concentration in mice. *Physiol Int* 2023;110(2):121-34. DOI: 10.1556/2060.2023.00192
49. Kupisz-Urbańska M, Piłdowski P, Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients* 2021;13(4):1247. DOI: 10.3390/nu13041247
50. Zamani A, Saki F, Hatami N, Koohpeyma F. Stereological assessment of the effects of vitamin D deficiency on the rat testis. *BMC Endocr Disord* 2020;20(1):162. DOI: 10.1186/s12902-020-00642-0
51. Zang ZJ, Wang J, Chen Z et al. Transplantation of CD51+ Stem Leydig Cells: A New Strategy for the Treatment of Testosterone Deficiency. *Stem Cells* 2017;35(5):1222-32. DOI: 10.1002/stem.2569

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Khaled A. Abdel-Sater** – Faculty of Dentistry, Mutah University.  
E-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo

Поступила в редакцию: 21.10.2024

Поступила после рецензирования: 28.10.2024

Принята к публикации: 31.10.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Khaled A. Abdel-Sater** – Stomatологический факультет Университета Муты, Карак, Иордания. E-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo

Received: 21.10.2024

Revised: 28.10.2024

Accepted: 31.10.2024



# Является ли использование непрерывной инфузии петлевых диуретиков лучшей альтернативой, чем болюсные инъекции, при острой сердечной недостаточности?

## Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Непрерывная инфузия по сравнению с болюсными инъекциями петлевых диуретиков при острой сердечной недостаточности».

**Оригинальная публикация:** Rasoul D, Zhang J, Farnell E, Tsangarides AA, Chong SChin, Fernando R, Zhou C, Ihsan M, Ahmed S, Lwin TS, Bateman J, Hill RA, Lip GYH, Sankaranarayanan R. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics for acute heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 5. Art. No.: CD014811. DOI: 10.1002/14651858.CD014811.pub2.

**Ключевые слова:** Кокрейновский систематический обзор.

**Для цитирования:** Является ли использование непрерывной инфузии петлевых диуретиков лучшей альтернативой, чем болюсные инъекции, при острой сердечной недостаточности? *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 106–107. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00523

## Is the use of continuous infusion of loop diuretics better than bolus injections for acute heart failure?

### Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Rasoul D, Zhang J, Farnell E, Tsangarides AA, Chong SChin, Fernando R, Zhou C, Ihsan M, Ahmed S, Lwin TS, Bateman J, Hill RA, Lip GYH, Sankaranarayanan R. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics for acute heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 5. Art. No.: CD014811. DOI: 10.1002/14651858.CD014811.pub2

**Keywords:** Cochrane systematic review.

**For citation:** Is the use of continuous infusion of loop diuretics better than bolus injections for acute heart failure? Clinical review for general practice. 2024; 5 (11): 106–107. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00523

### Основные положения

- Использование непрерывной инфузии петлевых диуретиков мало или совсем не отличается от использования болюсных инъекций по всем измеренным нами исходам.
- Использование непрерывной инфузии петлевых диуретиков мало или совсем не отличается от использования болюсных инъекций по числу повреждающих побочных эффектов.
- Наше исследование показывает, что способы введения петлевых диуретиков мало или вовсе не отличаются. Будущие исследования должны быть менее сфокусированы на способах введения и больше сосредоточить внимание на эффективности диуретиков у пациентов вне больничных условий. Мы также должны учитывать предпочтения пациентов и качество жизни.

### Что такое острая сердечная недостаточность?

Острая сердечная недостаточность – это медицинское состояние, при котором нарушена способность сердца эффективно качать кровь по всему организму. В результате организм воспринимает это как недостаток крови и компенсирует посредством задержки жидкости для увеличения объема крови. Однако дополнительный объем не помогает, а, напротив, создает дополнительную нагрузку, которая приводит к одышке, усталости и отекам ног.

### Как лечат острую сердечную недостаточность?

Диуретики (которые иногда называют таблетками, выгоняющими воду) помогают уменьшить лишнее количество воды в организме. Петлевые диуретики – это специфичный тип диуретиков, действующих на определенную часть почек, которые часто вводят напрямую в кровотоки с помощью канюли – тонкой пластиковой трубки, которую вставляют в кровеносный сосуд. Этот процесс может занять несколько дней и потребовать нескольких доз диуретиков для того, чтобы вывести лишнее количество воды, которое накопилось в организме.

### Что мы хотели узнать?

Мы хотели проанализировать и сравнить два разных способа введения петлевых диуретиков: медленное введение на протяжении длительного времени (непрерывное) и введение петлевого диуретика в нескольких индивидуальных дозах (болюсах), чтобы оценить, является ли один способ введения лучшим, чем другой.

### Что мы сделали?

Мы тщательно изучили более 3400 журнальных статей и выделили семь исследований, которые соответствовали нашим критериям для анализа. Мы оценили эти исследования на предмет каких-либо изменений в массе тела, возможности смерти (смертность), длительности госпитализации, вероятности повторной госпи-

тализации после выписки, а также на предмет того, имел ли один из способов введения побочные эффекты по сравнению с другим способом введения.

### Что мы обнаружили?

Мы выявили семь исследований, включающих 681 взрослого в возрасте старше 18 лет, которые получили лечение в больнице. Средний возраст участников варьировал от 57 до 82 лет. Эти исследования были проведены в 32 больницах в США, Канаде, Испании, Швеции, Индии, Турции и Китае между 2010 и 2021 годами, а продолжительность сбора данных варьировала от 8 мес до 6 лет. Самое большое исследование включило 308 участников, а самое маленькое – 40.

После нашего анализа мы обнаружили, что вмешательство с использованием того или другого метода введения мало или совсем не отличается от альтернативного по:

- изменению массы тела (данные 5 исследований с участием 497 человек);
- вероятности смерти (данные 5 исследований с участием 530 человек);
- длительности госпитализации (данные 4 исследований с участием 211 человек);
- вероятности повторной госпитализации после выписки из стационара (данные 3 исследований с участием 400 человек);
- побочным эффектам на почки (данные 3 исследований с участием 491 человека).

В целом мы не уверены в точности полученных данных, так как число исследований и их участников было малым, кроме того возможно, что участники исследова-

ния были осведомлены о том, какое лечение они получают.

### Каковы ограничения этих доказательств?

Несмотря на изучение большого числа журнальных статей, только семь исследований соответствовали критериям для того, чтобы ответить на наш вопрос. Некоторые из включенных исследований содержали части, которые были недостаточно описаны, что привело к менее достоверным результатам.

### Насколько актуальны эти доказательства?

Эти доказательства актуальны по состоянию на 29 февраля 2024 года.

*Перевод:* Молдашева Айман Борашевна.

*Редактирование:* Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: [cochrane.russia@gmail.com](mailto:cochrane.russia@gmail.com)

*Источник:* Rasoul D, Zhang J, Farnell E, Tsangarides AA, Chong SChin, Fernando R, Zhou C, Ihsan M, Ahmed S, Lwin TS, Bateman J, Hill RA, Lip GYH, Sankaranarayanan R. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics for acute heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 5. Art. No.: CD014811. DOI: 10.1002/14651858.CD014811.pub2.  
*Ссылки:* [https://www.cochrane.org/ru/CD014811/VASC\\_yavlyaetsya-li-ispolzovanie-nepreryvnoy-infuzii-petlevykh-diuretikov-luchshey-alternativoy-chem](https://www.cochrane.org/ru/CD014811/VASC_yavlyaetsya-li-ispolzovanie-nepreryvnoy-infuzii-petlevykh-diuretikov-luchshey-alternativoy-chem)

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014811.pub2/full/ru>

*Опубликовано с разрешения правообладателя* John Wiley & Sons, Ltd



Оригинальная статья

# Иммунный и иммуногистохимический профиль у женщин с невынашиванием беременности: современные подходы и данные исследований

Г.Д. Матризаева<sup>✉1</sup>, Г.А. Ихтиярова<sup>2</sup><sup>1</sup> Ургенчский филиал, Ташкентская медицинская академия, Ургенч, Узбекистан;<sup>2</sup> Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан<sup>✉</sup>gmatrizayeva@gmail.com

## Аннотация

**Актуальность.** Невынашивание беременности является серьезной проблемой, затрагивающей до 15–20% всех беременностей. У женщин с предыдущим невынашиванием риск повторных потерь значительно выше, что делает прогнозирование исходов беременности крайне важным аспектом для минимизации осложнений. В данной статье представлены современные методы прогнозирования, основанные на данных собственных исследований.

**Цель.** Изучить гормональные и иммунологические особенности крови, иммуногистохимические особенности децидуальной оболочки эндометрия для выявления механизмов причин развития невынашивания на ранних сроках беременности.

**Дизайн.** Открытое независимое проспективное исследование.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни больных. Сравнительное проспективное контролируемое исследование было выполнено у 258 женщин с привычным выкидышем. В первую группу вошли 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Контрольная группа состояла из 60 здоровых фертильных женщин, не имевших в анамнезе выкидышей, с доношенными родами через родовые пути в анамнезе, без отклонения от физиологического течения беременности и акта рождения, в результате которых родились здоровые дети. На втором этапе исследования основную группу разделили на две подгруппы: 1-я группа (n=100) сформирована из больных, которые в дальнейшем получили персонализированное комплексное обследование и прегравидарную подготовку, 2-я группа (n=98) – из пациенток, которые в дальнейшем получили общепринятый объем диагностики и лечения.

**Результаты.** Одним из привлекавших нас признаков было повышение температуры тела выше 37,2 °С у женщин основной группы во время беременности, что достоверно отличалось от контрольной группы ( $p \leq 0,001$ ). Интересно также то, что при внутриутробной гибели плода температура тела падала автоматически. Кроме этого, из показателей гематологического исследования была выявлена тенденция к увеличению абсолютного количества лейкоцитов у женщин 1-й группы во время развивающейся беременности; при гибели плода или самопроизвольном выкидыше лейкоциты начинали снижаться. Необходимо отметить, что при оценке биохимических показателей беременных основной группы установлено статистически значимое повышение референсных значений аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. При определении в крови антител к хорионическому гонадотропину было выявлено повышение антител в 1-й группе, что достоверно резко отличалось от контрольной ( $p \leq 0,001$ ). Внутригрупповой корреляционный анализ при неосложненной беременности показал достоверную ( $p < 0,05$ ) высокоположительную корреляционную связь между показателем Ki67, ответственного за пролиферацию стромы эндометрия, и размерами дифференцирующихся клеток стромы у женщин контрольной группы. Децидуальный индекс основной группы эстрогеновых рецепторов в мембране при экспрессии снижен в 2,1 раза. Мембранный уровень прогестерона в клетках 3 и 11, соответственно, по сравнению с неосложненными беременными, у децидуальных рецепторов иммунной экспрессии в 3 раза снижен.

**Заключение.** Успешная беременность требует правильного взаимодействия между отдельными гормонами и их соответствующими рецепторами. Нарушение регуляции или неадекватное выражение в одном из этих трех отделов может привести к неудачной имплантации или потере беременности.

**Ключевые слова:** антитела к хорионическому гонадотропину человека, гормональные рецепторы, иммуногистохимия, эндометрий, невынашивание беременности.

**Для цитирования:** Матризаева Г.Д., Ихтиярова Г.А. Иммунный и иммуногистохимический профиль у женщин с невынашиванием беременности: современные подходы и данные исследований. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 108–116. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00524

Original Article

## Immune and immunohistochemical profile in women with miscarriage: modern approaches and research data

Gulnara D. Matrizayeva<sup>✉1</sup>, Gulchekhra A. Ikhtiyarova<sup>2</sup><sup>1</sup> Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan;<sup>2</sup> Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan<sup>✉</sup>gmatrizayeva@gmail.com

## Abstract

**Relevance.** Miscarriage is a serious problem, affecting up to 15–20% of all pregnancies. Women with a previous miscarriage have a significantly higher risk of recurrent miscarriage, making predicting pregnancy outcomes an extremely important aspect to minimize complications. This article presents modern forecasting methods based on our own research data.

Purpose of the work. To study the hormonal and immunological characteristics of the blood, the immunohistochemical characteristics of the endometrial decidua, to identify the mechanisms of the causes of miscarriage in early pregnancy.

**Study design.** Open independent prospective study.

**Material and methods.** To achieve this goal, a retrospective analysis of 382 patient records was carried out. A comparative prospective controlled study was performed in 258 women with recurrent miscarriage. The first group included 198 women with recurrent miscarriage. The control group consisted of 60 healthy fertile women who had no history of miscarriages, with a history of full-term birth through the birth canal, without deviations from the physiological course of pregnancy and the act of birth, which resulted in the birth of healthy children. At the second stage of the study, the main group was divided into two subgroups: Group I (n=100): formed from patients who subsequently received a personalized, comprehensive examination and prenatal preparation, Group II (n=98) – from patients who subsequently received the generally accepted scope of diagnosis and treatment.

**Results.** One of the signs that attracted us was an increase in body temperature above 37.2 degrees in women of the main group during pregnancy, which was significantly different from the control group ( $p \leq 0.001$ ). And the most interesting thing is that during intrauterine fetal death, the body temperature dropped automatically. In addition, from the hematological study indicators, a tendency was identified towards an increase in the absolute number of leukocytes in women of group I during developing pregnancy, as fetal death or spontaneous miscarriage occurred, leukocytes began to decrease. It should be noted that when assessing the biochemical parameters of pregnant women in the main group, a statistically significant increase in the reference values of ALT and AST was established. When determining antibodies to human chorionic gonadotropin in the blood, an increase in antibodies was detected in the first group, which was significantly different from the control group ( $p \leq 0.001$ ). Intragroup correlation analysis in uncomplicated pregnancy showed a significant ( $p < 0.05$ ) highly positive correlation between the Ki67 indicator, responsible for proliferation of the endometrial stroma, and the size of differentiating stromal cells in women of the control group. The decidual index of the main group of estrogen receptors in the membrane is reduced by 2.1 times when expressed. The membrane level of progesterone in cells 3 and 11, respectively, compared with uncomplicated pregnancies, in decidual receptors of immune expression is reduced by 3 times.

**Conclusion.** A successful pregnancy requires the correct interaction between individual hormones and their corresponding receptors. Dysregulation or inadequate expression in one of these three compartments can lead to implantation failure or pregnancy loss.

**Keywords:** HCG antibodies, hormonal receptors, immunohistochemistry, endometrium, miscarriage.

**For citation:** Matrizaeva G.D., Ikhtiyarova G.A. Immune and immunohistochemical profile in women with miscarriage: modern approaches and research data. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 108–116 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00524

## Введение

По данным исследований, около 10–15% всех беременностей заканчиваются выкидышами, а с рецидивирующими потерями беременности сталкиваются 1–2% женщин. Причины потерь включают генетические и гормональные нарушения, иммунологические факторы и инфекционные заболевания [1, 2], а также внешние факторы, такие как стресс и образ жизни.

Децидуальная оболочка – это преобразованная слизистая оболочка матки, которая обеспечивает иммунную толерантность к плоду, поддерживает процессы имплантации и способствует нормальному развитию беременности. У женщин с привычным невынашиванием беременности наблюдаются нарушения в структуре и функции децидуальной оболочки, что может стать ключевым фактором потери беременности [3–5]. Диагностика рецептивности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием является важным этапом в лечении данного состояния. Рецептивность эндометрия – ключевой фактор успешной имплантации эмбриона, и его нарушение может привести к привычному невынашиванию беременности. Диагностика рецептивности эндометрия включает оценку экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновые, прогестероновые), маркеров воспаления (CD20, CD3), клеточной пролиферации (Ki-67) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Современные молекулярные и иммунологические методы, включая иммуногистохимию, тесты на маркеры рецептивности и молекулярное тестирование играют ключевую роль в выявлении нарушений имплантации и оптимизации лечения. Продолжение исследований в этой области позволит разработать более точные диагностические алгоритмы и улучшить исходы у женщин с нарушениями рецептивности эндометрия [6, 7].

Применение вагинального озона для улучшения рецептивности эндометрия является одним из методов, применяемых в репродуктивной медицине для повышения шансов успешной имплантации эмбриона. Озонотерапия оказывает выраженное противовоспалительное, антибактериальное и антиоксидантное действие, что способствует улучшению состояния эндометрия и его подготовки к имплантации. Один из ключевых патогенетических факторов действия озона на эндометрий – его способность регулировать оксидативный стресс. В нормальных физиологических условиях эндометрий может подвергаться воздействию активных форм кислорода, которые могут накапливаться в условиях воспаления или метаболических нарушений. Оксидативный стресс повреждает клеточные мембраны и ДНК клеток эндометрия, что нарушает их функцию и снижает рецептивность. Озон активирует антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Эти ферменты снижают уровень активных форм кислорода, способствуя восстановлению клеток эндометрия и защите от повреждений. Таким образом, озон помогает сохранять целостность тканей, улучшая условия для имплантации эмбриона. Воспалительные процессы в эндометрии, особенно хронический эндометрит, могут существенно снижать его рецептивность. Воспаление сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), что приводит к изменению структуры эндометрия, нарушению васкуляризации и функции клеток.

Озон обладает выраженным противовоспалительным действием. Он ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и активирует противовоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (ИЛ)-10. Это спо-

способствует снижению воспаления и улучшению микроциркуляции в эндометрии, что восстанавливает нормальные условия для имплантации.

Важным аспектом действия озона является его влияние на кровообращение и оксигенацию тканей. Озон стимулирует образование оксида азота (NO), который расширяет сосуды и улучшает кровоснабжение тканей эндометрия. Это улучшение кровотока способствует адекватному снабжению эндометрия кислородом и питательными веществами, что является ключевым для создания оптимальной среды для имплантации.

Кроме того, озон усиливает реологические свойства крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и улучшая текучесть крови. Это особенно важно при наличии нарушений микроциркуляции, которые часто сопровождают хронические воспалительные заболевания эндометрия. Иммунологическая толерантность играет ключевую роль в успешной имплантации и развитии беременности. Озон модулирует активность иммунной системы, в частности естественных киллеров (NK-клеток), которые участвуют в регуляции плацентации. Избыточная активность NK-клеток может приводить к отторжению эмбриона на ранних сроках беременности. Исследования показывают, что озон способен нормализовать активность NK-клеток, снижая их цитотоксическое действие на клетки трофобласта. Это способствует созданию благоприятных условий для имплантации и предотвращению иммунологического отторжения эмбриона.

Регенерация и восстановление стимулируют пролиферацию клеток и регенерацию тканей за счет активации факторов роста, таких как VEGF и фактор роста фибробластов (FGF). Это способствует обновлению клеток эндометрия и восстановлению поврежденных участков, что особенно важно для женщин с истонченным или плохо функционирующим эндометрием.

Также озон стимулирует синтез коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что улучшает структуру и эластичность эндометрия, создавая оптимальные условия для имплантации [8, 9].

PRP (Platelet-Rich Plasma) содержит факторы роста, такие как PDGF, VEGF, TGF- $\beta$ , которые стимулируют ангиогенез и пролиферацию клеток в эндометрии. Эти факторы активируют клеточные процессы восстановления, что особенно полезно для женщин с тонким или поврежденным эндометрием [10, 11]. Исследования *in vitro* демонстрируют положительное влияние PRP на воспаленные или поврежденные эндометриальные клетки, что способствует улучшению их структуры и функции (M. Marini и соавт., 2016; Jang и соавт., 2017).

**Цель исследования** – охарактеризовать иммуногистохимические аспекты эндометрия, определить связь воспалительных процессов и гормонального нарушения в формировании невынашивания беременности у женщин, проживающих в зоне Приаралья, для разработки методов диагностики и прегравидарной подготовки.

## Материалы и методы

Данное научное исследование проводилось в период с 2021 по 2023 г. на кафедре акушерства и гинекологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. Клинический материал для исследования собирался на базе Перинатального центра Хорезмской области и частной клиники «Дилором Медикал». Клинические и лабораторные анализы проводились в частных клиниках «Дилором Медикал» (договор №3, 2021 г.) и «Алфа Медсервис» (договор №2, 2022 г.).

В исследовании участвовали 258 женщин фертильного возраста. Все участницы исследования являлись постоянными жительницами городских и сельских районов Хорезмской области и Республики Каракалпакстан.

Контингент обследованных женщин был разделен на две группы:

1. Основная группа – 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Женщины с привычным невынашиванием беременности разделены на две подгруппы в зависимости от типа лечения.

2. Контрольная группа – 60 здоровых женщин, обратившихся для проведения медицинского аборта по личным показаниям.

Биохимические показатели крови исследовались на аппарате Mindray-BA-88A. Для выполнения анализов использовались реагенты компании Human (Германия). Концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определялась натошак на 2–3-й день менструального цикла в период с 08:00 до 09:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа на гормональном анализаторе Mindray MR-96A.

Для клинической оценки здоровья проводились анализы крови, в том числе биохимический (общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратамино-трансфераза, лактатдегидрогеназа), иммунологический (прокальцитонин, ферритин, волчаночный антикоагулянт – LA, антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела на хорионический гонадотропин) и гормональный профили. Для гормональных исследований использовались такие показатели, как уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, пролактина, тестостерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и других репродуктивных гормонов. Анализ данных проводился в соответствии с целями исследования для каждой клинической группы.

Изучение патоморфологических изменений в выскабливании матки у наблюдаемых женщин было проведено в отделе патоморфологии Республиканского института акушерства и гинекологии (РИО) и Республиканского института акушерства и медицинских технологий (РИАТМ, Ташкент).

Для исследования были отобраны образцы выскабливаний матки у 40 женщин с невынашиванием беременности (2 и более самопроизвольных выкидыша или остановка развития плода) и у 20 женщин, сделавших медицинский аборт при нормально развивающейся бе-

ремени по собственному желанию. Были оценены гистологические особенности тканей, полученных из выскабливаний матки женщин, обратившихся в отделение гинекологии Перинатального центра Хорезмской области, а также комплекса акушерства и гинекологии Ургенчского городского медицинского объединения и частной клиники «Дилором Медикал». Срезы тканей, полученные методом кюретажа или аспирации матки, были сделаны в тот же день. Обработка материалов проводилась с использованием унифицированных методов гистологического исследования биопсийного и операционного материала с применением гистопроцессора Thermo Fisher Scientific в течение 16 ч в соответствии с инструкцией. Окрашивание клеточных ядер оценивалось следующим образом:

- менее 10% – низкая активность;
- 10–20% – средняя активность;
- более 20% – высокая активность.

Мы изучали следующие маркеры иммуногистохимии:

- CD34 – мембранный белок, молекула межклеточной адгезии, которая играет важную роль на ранних этапах гемопоза (сцепление клеток).

- Ki-67 – белок, связанный с пролиферацией клеток (также известный как MIB-1). Белок Ki-67 является отличным маркером для определения доли растущей клеточной популяции. Он также используется для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток в процентах. В акушерстве высокая активность белка Ki-67 необходима для мощного пролиферативного процесса в эндометрии беременной матки и формирования фетоплацентарного комплекса.

- Эстрогены (отвечают за рост и пролиферацию клеток). Эстриол – гормон с менее выраженной активностью, который является продуктом окисления эстрадиола и эстрогена. Его преобразование в эстриол происходит преимущественно в печени.

- Прогестерон – основной прогестин, однако небольшие количества 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона, выделяемые вместе с прогестероном, оказывают схожее действие. Основная функция прогестеронов – подготовка матки к беременности и молочных желез к лактации.

- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) – гормон, вырабатываемый оболочками эмбриона человека во время беременности. Его роль заключается в стимулировании выработки прогестерона, который необходим для поддержания беременности. Раннее выявление беременности, включая домашние экспрестесты, основаны на определении уровня ХГЧ.

В данном исследовании с помощью иммуногистохимического анализа нам удалось выявить причины невынашивания беременности на ранних сроках на клеточном уровне. Мы изучили соответствие количества рецепторов эстрогена, прогестерона и ХГЧ, степень пролиферации клеток, признаки воспаления и состояние молекулярной адгезии в сосудах.

Критерии включения: участницы исследования должны быть в возрасте от 18 до 45 лет, иметь в анам-

незе два или более случая потери беременности, а также иметь текущую беременность на момент исследования.

Критерии исключения: возраст за пределами установленного диапазона, мужской фактор бесплодия, аллоиммунный аборт, патологии матки, высокий индекс массы тела и другие состояния.

После полного обследования и установления имеющихся нарушений (3 менструальных цикла):

1. С 5-го по 21-й день менструального цикла назначаются препараты 17- $\beta$ -этинилэстрадиола (ТТС-25, ТТС-100, Дивигель, Прогинова и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально.

2. С 16-го по 25-й день менструального цикла – препараты прогестерона (Прогестерон, Утрожестан).

3. Для овуляции – ХГЧ 5000–10000 Ед однократно.

4. Внутриматочный плазмолифтинг (каждую неделю 1 раз в течение 3 мес).

5. Вагинальная озонотерапия (5 дней каждый месяц с 9-го дня менструального цикла в течение 3 мес).

## Результаты исследования

Достоверно чаще у женщин в основной группе по сравнению с контролем встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как хронический гастрит (62,6 против 6,66%;  $\chi^2=3600$ ;  $p<0,0001$ ), хронический холецистит (51,5 против 25%;  $\chi^2=504,6$ ;  $p<0,001$ ). Мы эти состояния основной группы связали с долгим применением лекарственных средств, используемых в терапии бесплодия и невынашивания беременности. Заболевание ЖКТ влияет на пищеварительную систему, что может ухудшить усвоение необходимых для беременности питательных веществ, таких как железо, фолиевая кислота и витамины. Это особенно важно, так как недостаток микроэлементов может негативно повлиять на здоровье как матери, так и плода.

В основной группе частота анемии была значительно выше – 156 и 32 женщины соответственно (78,8 против 53,3%;  $\chi^2=480,5$ ;  $p<0,001$ ). Заболевания щитовидной железы в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности – у 111 женщин (56%), а в группе сравнения – у 2 (3,33%) ( $\chi^2=5940$ ;  $p<0,0001$ ), что указывает на ее важную роль как фактора риска для невынашивания. Варикозное расширение вен достоверно чаще выявлялось в основной группе (47%) по сравнению с контрольной (30%);  $\chi^2=312,5$ ;  $p<0,001$ . Варикозное расширение вен может вызывать застой крови в нижних конечностях, что приводит к повышенному риску тромбоза. Нарушение венозного оттока также может косвенно влиять на плацентарное кровообращение, что может увеличивать риск осложнений.

По общему числу беременностей преимущество было у пациенток с невынашиванием беременности – 758 (3,83 $\pm$ 0,01), по сравнению с контрольной группой – 173 (2,88 $\pm$ 0,01;  $p<0,001$ ), в то же время в контрольной группе большинство беременностей завершились срочными (доношенными) родами (157 случаев; 2,6 $\pm$ 0,01), в то время как в основной группе таких родов было всего

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у пациенток в группах сравнения, M±m (во время развивающейся беременности)  
 Table 1. Immune status indicators in patients of the comparison groups, M±m (in normal pregnancy)

Показатели	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=60)	p – value; $\chi^2$ 95% ДИ
Антифосфолипидный синдром – IgM (до 10 Ед/мл)	1,325±0,05581	0,3281±0,0564	p>0,05; $\chi^2=3,028\beta$
Max–min	[0,144–5,84]	[0,08–0,9]	
95% ДИ	(1,15; 1,49)	(0,24; 0,4)	
Антифосфолипидный синдром – IgG (до 10 Ед/мл)	4,19638±0,0783	1,6532±0,0798	p<0,05; $\chi^2=3,91$
Max–min	[0,972–5,5]	[0,5–2,3]	
95% ДИ	(3,94; 4,42)	(1,39; 1,64)	
LA (30–38 с)	44,7557±0,1965	33,23±0,2856	p<0,05; $\chi^2=3,99$
Max–min	[32,2–41,9]	[30,2–36,5]	
95% ДИ	(37,6; 46,8)	(32,7; 33,7)	
Антитела на ХГЧ IgM (0,4–0,716 мкл – положительно, 0,819 мкл – высокий положительный)	0,98431±0,01361	0,168±0,0054	p<0,05; $\chi^2=3,966$
Max–min	[0,121–0,827]	[0,11–0,23]	
95% ДИ	(0,42; 0,5)	(0,16; 0,27)	
Антитела к ХГЧ IgG (0,4–0,716 мкл – положительно, 0,819 мкл – высокий положительный)	1,706331±0,0617	0,4175±0,0518	p<0,05; $\chi^2=3,97$
Max–min	[0,102–4,66]	[0,1–0,9]	
95% ДИ	(0,42; 0,8)	(0,32; 0,5)	
Антитела к тиреоидной пероксидазе (0–30 МЕ/мл)	141,506±11,671	22,22±2,3956	p<0,001; $\chi^2=640,3$ CI 99%
Max–min	[24–865]	[5–100]	
95% ДИ	(105,16; 176,7)	(18,4; 25,5)	

108 (0,55±0,01; p<0,01). Число выкидышей в основной группе чрезвычайно высоко – 624 (3,15±0,01) случая, что значительно отличается от контрольной группы, где зафиксировано всего 2 (0,03±0,01) выкидыша (p<0,0001). Преждевременные роды зарегистрированы только в основной группе (18 случаев; 0,09±0,01). И с этим связано увеличение случаев анте- и постнатальной смертности плода. В основной группе наблюдаются случаи антенатальной (20 случаев; 0,1±0,01) и постнатальной (22 случая; 0,11±0,01) гибели плода. В контрольной группе таких случаев нет. Число медицинских аборт в основной группе значительно ниже – 5 (0,025±0,01) против 14 (0,23±0,01), – чем в контрольной группе (p<0,01), что может быть связано с тем, что женщины основной группы, вероятно, стремятся сохранить беременность, несмотря на осложнения, тогда как в контрольной группе аборт могли быть проведены по желанию женщины. Курение отца значительно чаще встречалось в основной группе 17,7%, чем в контрольной 5%. Статистическая значимость (p<0,00001) и высокое значение  $\chi^2=4563$  указывают на сильную корреляцию между курением отца и невынашиванием беременности у женщины. Употребление алкоголя матерью (7,57%) и отцом (14%) также значительно чаще встречалось в основной группе, чем в контрольной – 1,7% и 11,7% (p<0,001).

Можно сделать вывод, что все три рассматриваемые вредные привычки (курение отца, употребление алкоголя матерью и отцом) значительно чаще встречались у женщин с невынашиванием беременности. Это указывает на важную роль факторов окружающей среды и образа жизни обоих партнеров в исходах беременности.

Различия между основной и контрольной группами статистически значимы, что подчеркивает необходимость включения этих факторов в программы прегравидарной подготовки и консультирования пар, планирующих беременность.

При исследовании общего анализа крови выявлено, что пациентки с невынашиванием беременности имеют существенно более низкий уровень гемоглобина – 90,4 г/л (95% ДИ 88,68–92,1) по сравнению с контрольной группой – 112,88 г/л (95% ДИ 109,4–114,9;  $\chi^2=4,47$ ; p<0,05). Наше внимание привлек еще один важный момент: общее число лейкоцитов было повышено 1,5 раза в основной группе по сравнению с контролем – соответственно 9,1181±0,181×10<sup>9</sup>/л и 5,923±0,1167×10<sup>9</sup>/л, но не превышало референсных показателей. Высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов у женщин основной группы (77,782±0,0547%) по сравнению с контрольной (62,085±0,468%) указывал на наличие воспалительного процесса ( $\chi^2=3,96$ ; p<0,05). Хотя при проведении обследования у женщин не было симптоматики, указывающей на наличие острых инфекционных процессов. Снижение уровня лимфоцитов (20,151±0,6077%) у женщин с невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой (31,712±0,51%) может указывать на угнетение иммунной системы ( $\chi^2=4,21$ ; p<0,05). Частота встречаемости повышения СОЭ у пациенток основной группы (16,112±0,429 мм/ч) значимо отличалась от контрольной группы (9,883±0,6336 мм/ч);  $\chi^2=3,92$ ; p<0,05.

В табл. 1 отражены ключевые иммунологические показатели, которые играют важную роль в патогенезе невынашивания беременности. Антифосфолипидные ан-



**Таблица 2. Иммуногистохимические показатели децидуальной оболочки во время медицинского аборта у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с группой сравнения, М±м**  
*Table 2. Immunohistochemical indicators of the decidua during therapeutic termination of pregnancy in patients with miscarriage relative to the comparison group, M±m*

Показатели 1. < 10% низкий, позитивная реакция 2. 10–20% средний позитив 3. >20% высокий позитив	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	p – value; $\chi^2$ ДИ 95%
Эстроген	7,525±0,2259	15,15±0,538	p<0,05; $\chi^2=3,83$ ДИ 95%
Max–min	[2–15]	[10–20]	
Прогестерон	10,025±0,172	18,95±0,4258	p<0,05; $\chi^2=4,2$ ДИ 95%
Max–min	[5–15]	[14–20]	
ХГЧ	16,6±0,1265	18,8±0,1785	p>0,05; $\chi^2=0,25$ CI 0,95%
Max–min	[11–20]	[16–20]	
CD-34	8,525±0,1625	15,5±0,349	p<0,05; $\chi^2=3,85$ ДИ 95%
Max–min	[7–15]	[10–18]	
Ki-67	10,275±0,1421	16,2±0,3703	p>0,05; $\chi^2=2,16$ CI 0,95%
Max–min	[8–15]	[10–19]	
CD-20	20,675±0,169	9,9±0,5257	p<0,001; $\chi^2=11,7$ ДИ 95%
Max–min	[16–25]	[6–15]	

титела класса IgM значимо выше в основной группе (1,325±0,05581 против 0,3281±0,0564 Ед/мл), разница между группами не достигла статистически значимой разницы ( $\chi^2=3,028$ ;  $p>0,05$ ), но показатель имеет клиническое значение. Антифосфолипидные антитела класса IgG также значительно выше в основной группе (4,19638±0,0783 Ед/мл; 95% ДИ 3,94–4,42 против 1,6532±0,0798 Ед/мл; 95% ДИ 1,39–1,64). Это свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса у женщин с невынашиванием беременности и имеет статистически значимое различие ( $\chi^2=3,91$ ;  $p<0,05$ ). Антифосфолипидные антитела IgG могут взаимодействовать с мембранами клеток сосудистой стенки, приводя к тромбообразованию и нарушению кровообращения в плаценте.

Антитела к ХГЧ класса IgM в основной группе значительно выше по сравнению с контрольной группой (соответственно 0,98431±0,01361 мкл; 95% ДИ 0,42–0,5 и 0,168±0,0054 мкл 95% ДИ 0,16–0,27). Данный показатель имеет высокую статистическую значимость ( $\chi^2=3,966$ ;  $p<0,05$ ). Высокие уровни антител к ХГЧ класса IgG в основной группе (1,706331±0,0617 мкл против 0,4175±0,0518 мкл) в 4 раза больше, чем в контрольной, что указывает на нарушения гормональной поддержки беременности. Статистически значимые различия ( $\chi^2=3,97$ ;  $p<0,05$ ) подтверждают клиническую важность этого показателя. Самый высокий уровень анти-ХГЧ IgG был равен 4,66 мкл, что выше в 11,7 раза по сравнению с нормой. Эти антитела могут блокировать действие ХГЧ, что приведет к нарушению имплантации и развития плода.

Повышенные уровни LA у женщин с невынашиванием беременности (44,7557±0,1965 с; 95% ДИ 37,6–46,8) по сравнению с контрольной группой (33,23±0,2856 с; 95% ДИ 32,7–33,7;  $\chi^2=3,99$ ;  $p<0,05$ ) указывают

на повышенный риск тромбообразования, что может блокировать нормальный кровоток в плаценте.

Уровень антител к тиреоидной пероксидазе значительно выше у женщин с невынашиванием беременности (141,506±11,671 МЕ/мл против 22,22±2,3956 МЕ/мл). Статистическая значимость  $\chi^2=640,3$ ;  $p<0,001$  указывает на высокий риск развития осложнений, связанных с нарушениями функции щитовидной железы, и, соответственно, нарушенную гормональную поддержку беременности (см. табл. 1).

На основании проведенного исследования нами установлено, что имеются значительные различия между группами по ряду иммунологических показателей. Повышенные уровни антифосфолипидных антител и антител к ХГЧ и тиреоидной пероксидазе у женщин с невынашиванием беременности свидетельствуют о наличии аутоиммунных нарушений, которые могут способствовать выкидышам. Это подчеркивает важность проведения иммунологических исследований на этапе подготовки к беременности для своевременной диагностики и снижения риска повторных случаев невынашивания.

В основной группе концентрация витамина D существенно ниже, что указывает на его дефицит у женщин с невынашиванием беременности. Средний уровень в основной группе (21,683 нг/мл) соответствует умеренному дефициту, тогда как в контрольной группе (56,305 нг/мл) уровень витамина D приближается к оптимальному. Это различие является статистически значимым ( $\chi^2=5,74$ ,  $p<0,001$ ), и низкий уровень витамина D может быть связан с повышенным риском выкидыша, так как этот витамин играет ключевую роль в иммунной регуляции и поддержании здоровья плаценты.

Уровень фолиевой кислоты также существенно ниже у женщин с невынашиванием беременности (6,0672±0,175 нг/мл) по сравнению с контрольной группой

**Таблица 3. Температура тела у пациенток обследуемых групп**  
*Table 3. Body temperature in patients of the studied groups*

Показатели	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=60)	p – value; $\chi^2$
Днем	37,168±0,035	36,65±0,0376	p>0,05; $\chi^2=0,007$
Max–min	[36,4–38,7]	[36,1–36,9]	
95% ДИ	(37,0–37,3)	(36,5–36,7)	
Вечером	37,32±0,0496	36,46±0,044	p>0,05; $\chi^2=0,02$
Max–min	[36,1–38,7]	[36,1–36,8]	
95% ДИ	(37,1–37,5)	(36,4–36,5)	

**Таблица 4. Корреляционные связи (r) между иммунологическими показателями пациенток с невынашиванием беременности**  
*Table 4. Correlations (r) between immunological indicators of patients with miscarriage*

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции	$\chi^2$	p
Анти-ХГЧ	Антитела к тиреоидной пероксидазе	0,088586747	640,3757784	p<0,05
	LA	0,053429112	3,997645516	0,045563871
	Антифосфолипидные антитела	0,019985287	4,82518528	0,028046851

(13,5018±0,633 нг/мл). Это различие статистически значимо ( $\chi^2=4,09$ , p<0,05).

Уровень С-реактивного белка, являющегося маркером воспаления, не показал значимых различий между группами ( $\chi^2=0,01$ , p>0,05).

ИЛ-18 – плейотропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, обеспечиваемого Т-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, кератиноцитами, мезенхимальными клетками. Цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности в I триместре. В норме с увеличением срока беременности он начинает снижаться. Уровень ИЛ-18 значительно выше в контрольной группе (210 пг/мл) по сравнению с основной (96 пг/мл). Это различие также статистически значимо ( $\chi^2=5,74$ , p<0,001). Более высокие уровни ИЛ-18 в контрольной группе могут указывать на нормальную активацию иммунного ответа при беременности, тогда как пониженные уровни у женщин с невынашиванием могут свидетельствовать о нарушении иммунной регуляции и воспалительных механизмов, что может увеличить риск прерывания беременности.

В табл. 2 представлены ключевые иммуногистохимические маркеры в децидуальной оболочке, которые помогают оценить уровень экспрессии различных гормонов и белков, связанных с клеточной пролиферацией и сосудистым развитием в тканях, что важно для успешного вынашивания беременности. Выраженная гипэкспрессия эстрогеновых рецепторов в децидуальной оболочке в 2 раза ниже в основной группе по сравнению с контрольной (7,525±0,2259 против 15,15±0,538,  $\chi^2=3,83$ ; p<0,05). Прогестероновые рецепторы также значительно ниже в основной группе (10,025±0,172 против 18,8±0,1785,  $\chi^2=4,2$ ; p<0,05). По результатам исследования значимых различий в уровнях экспрессии ХГЧ между основной (16,6±0,1265) и (18,8±0,1785)

контрольной группами не выявлено ( $\chi^2=0,25$ ; p>0,05).

Экспрессия CD-34, маркера ангиогенеза, в 2 раза снижена в основной группе по сравнению с контрольной (8,525±0,1625 и 15,5±0,349 соответственно;  $\chi^2=3,85$ ; p<0,05). CD-34 – это показатель васкуляризации и роста новых кровеносных сосудов, что критически важно для развития и поддержания беременности. Снижение уровня этого маркера в основной группе может свидетельствовать о недостаточности кровоснабжения тканей, и нарушениях плацентации или васкуляризации. Ki-67, маркер клеточной пролиферации, показывает повышенную активность в контрольной группе (6,2±0,3703) по сравнению с основной (10,275±0,1421), что указывает на повышенное деление клеток в децидуальной оболочке при нормальной беременности, но этот показатель был статистически не достоверен ( $\chi^2=2,16$ ; p>0,05).

Выявлено достоверно значимое повышение экспрессии CD-20, маркера В-лимфоцитов, – в 2 раза выше в основной группе (20,675±0,169 против 9,9±0,5257), что указывает на усиление иммунной активности в децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ( $\chi^2=11,7$ ; p<0,001).

Температура тела днем у женщин с невынашиванием беременности выше (37,168±0,035; 95% ДИ 37–37,3), чем у здоровых женщин (36,65±0,0376; 95% ДИ 36,5–36,7), хотя разница не является статистически значимой ( $\chi^2=0,007$ ; p>0,05). Как и днем, вечером у женщин с невынашиванием беременности температура выше (37,32±0,0496; 95% ДИ 37,1–37,5), чем у женщин в контрольной группе (36,46±0,044; 95% ДИ 36,4–36,5), хотя и незначительно ( $\chi^2=0,02$ ; p>0,05). При сравнении описываемого критерия между группами оказалось, что его максимальная медиана была зарегистрирована у женщин с ранними невынашиваниями беременности (38,7 °С). При анализе данных нужно учитывать, что у женщин на данный момент острых воспалительных заболеваний не наблюдалось, их мы исклю-

чили из исследования (табл. 3). Значит, повышение температуры тела может быть связано с повышенной активностью иммунной системы или другими реакциями организма на стрессы беременности.

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высокодостоверные прямые корреляционные изменения. Между анти-ХГЧ и антителами к тиреоидной пероксидазе наблюдается положительная корреляция (коэффициент корреляции 0,0886), что указывает на связь между этими двумя показателями у женщин с невынашиванием беременности. Значение  $\chi^2=640,3757784$  указывает на сильную статистическую значимость этих данных, что подтверждается  $p<0,05$ . Коэффициент корреляции 0,0534 указывает на положительную корреляцию между анти-ХГЧ и антигенами LA. Значение  $\chi^2=3,997645516$  указывает на статистическую значимость, подтверждаемую  $p=0,0456$ . Связь между анти-ХГЧ и антифосфолипидными антителами показывает положительную корреляцию ( $r=0,0199$ ). Уровень значимости ( $p=0,028$ ;  $\chi^2=4,82518528$ ) свидетельствует о наличии статистически значимой связи между этими показателями. Корреляционные связи между антифосфолипидными антителами и анти-ХГЧ, антителами к тиреоидной пероксидазе и LA у женщин с невынашиванием беременности указывают на сложные механизмы взаимодействия между иммунной системой и гормональной регуляцией.

После проведенного лечения достоверно значимо увеличился уровень экспрессии рецепторов к эстрадиолу в строме и железах в обеих группах, но имелась межгрупповая разница. У женщин, не получавших прегравидарную подготовку, в эндометрии еще имелась низкая позитивная реакция в 40% случаев. В 1а-группе эстрогеновая экспрессия с высокой позитивной реакцией выявлена у 75% женщин, что имело статистическую значимость  $p<0,05$  (табл. 4).

После лечения уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в группе комплексного лечения был достоверно выше в сравнении с группой стандартной терапии ( $p<0,05$ ). Целенаправленная коррекция уровня воспалительных факторов привела к резкому снижению экспрессии CD-20 в 1а-группе, где отмечается негативная реакция у 60% и низкопозитивная реакция у 40% ( $p<0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, исследование экспрессии эстрогенов и прогестерона в структурах эндометрия исследуемых групп выявило значимые отличия в виде достоверного уменьшения показателей у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, в отличие от пациенток с неосложненной беременностью. Анти-ХГЧ – это антитела, которые могут препятствовать нормальной функции ХГЧ, что нарушает гормональную поддержку беременности и может привести к ее прерыванию. Увеличение температуры тела может сопровождаться активизацией иммунной системы, что может привести к повышению уровня анти-ХГЧ. Это может быть маркером аутоиммунных процессов, влияющих на развитие беременности. Прегравидарная подготовка оказывает значительное влияние на снижение частоты осложнений во время беременности, таких как ретрохориальная гематома, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт. Угроза прерывания и рвота беременных также встречаются реже у женщин, прошедших подготовку. Подготовка организма к беременности, в том числе гормональная коррекция, улучшение состояния здоровья, может быть ключевым фактором успешного вынашивания.

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

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

## Литература / References

1. Айламазян Э.К., Радзинский В.Е. Профилактика осложнений в ранние сроки беременности. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti>  
Aylamazyan E.K., Radzinsky V.E. Prevention of complications in early pregnancy. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
2. Михалев С.А., Радзинский В.Е., Масалимова Д.Н. Риск привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25  
Mikhalev S.A., Radzinsky V.E., Masalimova D.N. The risk of habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25 (in Russian).
3. Григушкина Е.В., Малышкина А.И. Патогенетические аспекты привычного невынашивания. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti>  
Gribushkina E.V., Malysheva A.I. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
4. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня. Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1  
Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Habitual miscarriage. Relevant today. ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines «Habitual Miscarriage» 2021, proceedings of the ESHRE World Congress 2023. *Russian Medical Journal. Mother and child*. 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1 (in Russian).
5. Bender Atik R, Christiansen OB et al; ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023;2023(1):hoad002. DOI: 10.1093/hropen/hoad002
6. Matrizayeva GD, Ikhtiyarova GA. Immunohistochemical features of the endometrium in miscarriage. *World Bulletin of Public Health* 2022;17:105-07.
7. Матризаева Г.Д. Иммуногистохимический метод обследования эндометрия при привычном невынашивании беременности в первом триместре. *Журнал гуманитарных и естественных наук* 2023(8):93-7.

- Matrizayeva G.D. Immunohistochemical method of endometrial examination in case of habitual miscarriage in the first trimester. *Journal of Humanities and Natural Sciences* 2023(8):93-7 (in Russian).
8. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема и медицинские решения. 2021. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya>  
Radzinsky V.E. Habitual miscarriage of pregnancy: a social problem and medical solutions. 2021. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> (in Russian).
  9. Van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99(1):188-92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.002
  10. Marini MG et al. Effects of Platelet-Rich Plasma in a Model of Bovine Endometrial Inflammation In Vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2016. DOI: 10.1186/s12958-016-0195-4
  11. Friedler S et al. Ultrasonography in Endometrial Receptivity Evaluation Post-ART. *Hum Reprod Update* 1996;2(4):323-35. DOI: 10.1093/humupd/2.4.323
- 

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Матризаева Гулнара Джуманиязовна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии, Ургенчский филиал, Ташкентская медицинская академия.  
E-mail: [gmatrizayeva@gmail.com](mailto:gmatrizayeva@gmail.com); ORCID: 0009-0001-2796-8041

**Ихтиярова Гулчехра Акмаловна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, Бухарский государственный медицинский институт. E-mail: [ixtiyarova7272@mail.ru](mailto:ixtiyarova7272@mail.ru); ORCID: 0000-0002-2398-3711

Поступила в редакцию: 18.11.2024

Поступила после рецензирования: 20.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Gulnara D. Matrizayeva** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy.  
E-mail: [gmatrizayeva@gmail.com](mailto:gmatrizayeva@gmail.com); ORCID: 0009-0001-2796-8041

**Gulchekhra A. Ikhtiyarova** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Bukhara State Medical Institute. E-mail: [ixtiyarova7272@mail.ru](mailto:ixtiyarova7272@mail.ru); ORCID: 0000-0002-2398-3711

Received: 18.11.2024

Revised: 20.11.2024

Accepted: 21.11.2024

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

## АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



## АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



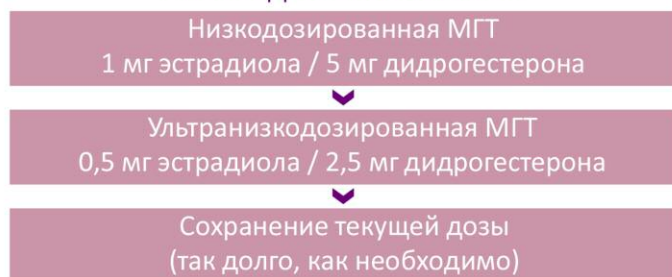
## АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



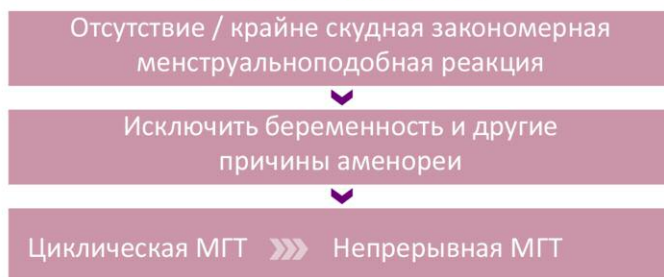
## АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



## АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



## АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



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

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

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

<sup>1</sup>. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы.

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

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Информация предоставлена для медицинских и фармацевтических работников.



Клинический случай

# Особенности течения бактериальной инфекции кожи у пациентов с сахарным диабетом. Современные методы контроля гликемии. Клиническое наблюдение

М.В. Машина ✉

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия  
✉ [mashina\\_mv@mail.ru](mailto:mashina_mv@mail.ru)

## Аннотация

Одним из самых значимых соматических заболеваний, отягощающих течение хронических дерматозов, является сахарный диабет (СД). Течение папуло-сквамозных дерматозов, аллергических заболеваний кожи, бактериальной и грибковой инфекции у пациентов с СД отличается непрерывно рецидивирующим течением, особой резистентностью к лечению. Отдельного внимания заслуживают дерматозы – маркеры СД: диабетические дерматопатии. Язвенно-некротический процесс в коже, тотальное микотическое поражение ногтевых пластинок, устойчивые дерматомикозы у пациентов с СД являются часто прогнозируемым исходом стойкой безболевого ишемии нижних конечностей. Хороший уровень гликемии у пациентов с СД и метаболическим синдромом является залогом профилактики специфических грозных последствий – сердечно-сосудистой автономной мононейропатии, нефропатии, ретинопатии, периферической полинейропатии, а также дерматопатий. Немедикаментозная терапия пациентов с СД должна включать целый комплекс мер по соблюдению рациона питания, изменению образа жизни и обязательному самоконтролю уровня гликемии. Подобные меры значительно снизят риск развития тяжелых осложнений длительной гипергликемии и позволят уменьшить лекарственную нагрузку, которая является неизбежной мерой для пациентов с СД. Обязательным условием успешного подбора терапии пациентам с СД является активный самостоятельный мониторинг показателей глюкозы крови. Одним из современных глюкометров является прибор Контур Плюс Уан (Contour Plus One), отвечающий действующим мировым стандартам.

**Ключевые слова:** диабетическая дерматопатия, сахарный диабет, язвенная пиодермия, макроангиопатия, глюкометр.

**Для цитирования:** Машина М.В. Особенности течения бактериальной инфекции кожи у пациентов с сахарным диабетом. Современные методы контроля гликемии. Клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 118–124. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00525

Clinical Case

## Features of the course of bacterial infection of the skin in patients with diabetes mellitus. Modern methods of glycemic control. Clinical observation

Maria V. Mashina ✉

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia  
✉ [mashina\\_mv@mail.ru](mailto:mashina_mv@mail.ru)

## Abstract

One of the most significant somatic diseases that aggravate the course of chronic dermatoses is diabetes mellitus (DM). The course of papulo-squamous dermatoses, allergic skin diseases, bacterial and fungal infections in patients with DM is characterized by a continuously recurrent course, special resistance to treatment. Dermatoses-markers of DM – diabetic dermatopathies deserve special attention. Ulcerative necrotic process in the skin, total mycotic lesion of the nail plates, persistent dermatomycosis in patients with DM is often a predicted outcome of persistent pain-free ischemia of the lower extremities. A good level of glycemia in patients with DM and metabolic syndrome is the key to preventing specific dangerous consequences – cardiovascular autonomic mononeuropathy, nephropathy, retinopathy, peripheral polyneuropathy and dermatopathy. Non-drug therapy of patients with DM should include a whole range of measures to comply with diet, lifestyle changes and mandatory self-monitoring of glycemia levels. Such measures will significantly reduce the risk of severe complications of prolonged hyperglycemia and will reduce the drug load, which is an inevitable measure for patients with diabetes. An essential condition for the successful selection of therapy for patients with diabetes is active self-monitoring of blood glucose indicators. One of the leaders of modern blood glucose meters is the Contour Plus One device, which meets current international standards.

**Keywords:** diabetic dermatopathy, diabetes mellitus, ulcerative pyoderma, macroangiopathy, glucometer.

**For citation:** Mashina M.V. Features of the course of bacterial infection of the skin in patients with diabetes mellitus. Modern methods of glycemic control. Clinical observation. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 118–124 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00525

## Введение

Одним из самых значимых соматических заболеваний, отягощающих течение хронических дерматозов, является сахарный диабет (СД). Течение папуло-сква-

мозных дерматозов, аллергических заболеваний кожи, бактериальной и грибковой инфекции у пациентов с СД отличается непрерывно рецидивирующим течением, особой резистентностью к лечению. Отдельного внима-

ния заслуживают дерматозы – маркеры СД: диабетические дерматопатии [1]. По современным данным, до 50% пациентов с разным течением СД сталкиваются с последствиями патологических метаболических изменений в коже и слизистых оболочках. Длительная и стойкая гипергликемия приводит к микро- и макроангиопатии [2]. При этом сложный каскад патологических метаболических процессов становится причиной повышенной проницаемости сосудистой стенки и постепенной потери реактивности стенок сосудов на симпатические импульсы. В результате микроциркуляторных нарушений и гипоксии тканей развиваются денервационные нарушения автономного отдела нервной системы. Демиелинизирующие процессы становятся причиной относительного преобладания симпатических влияний. Подобные длительные патологические изменения в коже приводят к потере водно-липидной мантии – развитию ксероза, что способствует персистенции бактериальной и грибковой инфекции [3, 4]. Денервационные процессы могут вести к дисфункции сальных и потовых желез, участвующих в здоровом балансе жирных кислот на поверхности кожи. Результатом подобных нарушения является сдвиг pH кожи в щелочную сторону. Последнее является благоприятным условием для поддержания бактериальной и грибковой флоры. Вторичный ксероз способствует развитию гиперкератоза, являющегося оптимальной питательной средой для дерматофитов. Сухая утолщенная кожа нижних конечностей у пациентов с СД легко подвержена нарушению целостности эпидермиса, дермы и появлению глубоких трещин (ragadas) – идеальных резервуаров смешанной грибково-бактериальной инфекции [5]. В поддержании хронического инфекционного процесса в коже пациентов с СД также активно участвуют цитокины. Выработку последних стимулируют патологический ангиогенез и дисфункция эндотелия, поддерживаемые постоянной гипергликемией. Кроме того, хроническое инфекционное воспаление в коже сопровождается поддержанием повышенного уровня цитокинов. Медиаторы воспаления усугубляют инсулинорезистентность и гипергликемию [6].

Язвенно-некротический процесс в коже, тотальное микотическое поражение ногтевых пластинок, устойчивые дерматомикозы у пациентов с СД являются часто прогнозируемым исходом стойкой безболевого ишемии нижних конечностей [5, 7].

Хороший уровень гликемии у пациентов с СД и метаболическим синдромом является залогом профилактики специфических грозных последствий – кардиоваскулярной автономной мононейропатии, нефропатии, ретинопатии, периферической полинейропатии, а также дерматопатий. Немедикаментозная терапия пациентов с СД должна включать целый комплекс мер по соблюдению рациона питания, изменению образа жизни и обязательному самоконтролю уровня гликемии. Подобные меры значительно снизят риск развития тяжелых осложнений длительной гипергликемии и позволят уменьшить лекарственную нагрузку, которая является неизбежной мерой для пациентов с СД [4, 8].

### Клинический пример 1

Пациентка Л., 58 лет, домохозяйка, находилась на стационарном лечении в кожно-венерологическом диспансере с диагнозом: хроническая микробная экзема нижних конечностей, осложненная вторичной пиодермией. Трофические язвы нижних конечностей. Онихомикоз стоп. Микоз стоп. СД 2-го типа (СД 2), средней тяжести, компенсированный. Артериальная гипертензия 2-й степени, II стадии, риск 3. Ожирение 1-й степени. Диабетическая сенсомоторная дистальная полинейропатия.

Пациентка поступила в дерматовенерологический стационар с жалобами на сильный зуд нижних конечностей, мокнущие корки и покраснение на коже голени.

**Анамнез заболевания:** в течение 5 лет периодически отмечала покраснение и сильный зуд кожи голени и стоп, лечилась самостоятельно, отмечала положительный эффект от приема антигистаминных препаратов и применения цинк-салициловой пасты. Первое обострение пациентка связывала с укусами насекомых в лесу, последующие обострения зуда и кожных высыпаний возникали после переохлаждений и контакта с растениями на садовом участке. До момента первых высыпаний пациентка периодически наблюдалась у терапевта с диагнозом: СД 2 средней тяжести, артериальная гипертензия 2-й степени, II стадии, риск 3, ожирение 1-й степени. Контроль гликемии не проводила, диету по СД практически не соблюдала, принимала эналаприл при подъемах артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст., практически постоянно принимала метформина гидрохлорид. Отсутствие контроля за уровнем глюкозы крови и подбора терапии СД пациентка связывала с удаленностью от медицинских учреждений и занятостью сельским бытом. В течение 1 мес пациентка замечала нарастание покраснения кожи голени и стоп, сильный зуд, не купируемый приемом антигистаминных средств, появление мокнущих эрозий на месте зуда. В течение 1 нед на стопах в местах эрозий появились гнойные язвы, стали беспокоить отек и чувство распирания в правой голени, периодически поднималась температура до 37,5°C. Пациентка самостоятельно принимала таблетки парацетамола и хлоропирамина, на кожу нижних конечностей наносила 0,1% гентамициновую мазь. В связи с отсутствием эффекта от лечения и распространенностью процесса врач-дерматовенеролог направил пациентку на стационарное лечение в кожно-венерологическое отделение. Перед поступлением в стационар пациентка консультирована терапевтом: артериальная гипертензия 2-й степени, II стадии, риск 3. СД 2, средней тяжести, компенсированный. Ожирение 1-й степени. Назначена терапия: постоянный прием метформина гидрохлорида 500 мг, эналаприла малеата 2,5 мг, индапамида 2,5 мг, ежедневный контроль гликемии и АД, низкоуглеводная диета.

**Анамнез жизни:** домохозяйка, проживающая в частном доме, вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в детстве, острые респира-

Рис. 1. Пациентка Л., 58 лет. Хроническая микробная экзема нижних конечностей, осложненная вторичной пиодермией. Онихомикоз стоп. Микоз стоп. СД 2.

Fig. 1. Female patient L., 58 years. Chronic lower limb microbial eczema complicated by secondary pyoderma. Pedal onychomycosis. Foot mycosis. Type 2 diabetes mellitus.



торные заболевания, аппендэктомия в 1985 г. Наследственность: у отца – СД 2. Аллергоанамнез: сыпь и зуд в ответ на цитрусовые. Антитела к вирусным гепатитам В, С и антитела к ВИЧ 1/2 не обнаружены.

При осмотре: АД 135/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 76 уд/мин. Температура тела 37,4°C за счет кожного статуса. Рост 1,62 м, масса тела 79 кг. Индекс Кетле 30. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Костно-суставная система: движения в суставах в полном объеме, безболезненные. При осмотре на коже голеней и стоп – распространенная эритема, телеангиэктазии, множественные линейные эксориации, мокнущие геморрагические и гнойно-геморрагические корки, на тыльных поверхностях обеих стоп – трофические язвы, покрытые гнойно-геморрагическим содержимым, края при пальпации мягкие, границы сглажены. Голеностопные, правая голень более отечная и горячая на ощупь, на задних поверхностях голеней – цианотичные узлы за счет варикозного расширения вен. Ногтевые пластинки пальцев обеих стоп грязно-коричневого цвета, утолщены по типу онихогрифоза, тусклые и ломкие. Кожа подошв утолщена, внешний вид – «присыпанная мукой».

Пациентке назначались стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ крови на сифилис. Для подбора системной антибактериальной терапии проводился бактериологический посев на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам с отделяемого дна язв нижних конечностей. Диагностика онихомикоза стоп и микоза стоп проводилась с помощью КОН-микроскопии

ногтевых пластинок стоп и чешуек кожи подошв. Пациентка проконсультирована неврологом.

ОАК: эритроциты  $4,5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 130 г/л, цветовой показатель 0,9; лейкоциты  $9,1 \times 10^9/л$ , в лейкоформуле – нейтрофилия, СОЭ – 21 мм/ч.

ОАМ: моча соломенно-желтая, нейтральная, удельный вес 1016 г/л, прозрачная, белок не обнаружен, глюкоза не обнаружена, лейкоциты 3–4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, аспартатаминотрансфераза 34,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза 22,0 Ед/л, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин 80,0 мкмоль/л, глюкоза 6,8 ммоль/л, общий холестерин 5,6 ммоль/л, С-реактивный белок отрицательно. В соскобах с ногтевых пластинок стоп обнаружены мицелии и споры грибов. В соскобах с подошв обнаружены мицелии грибов. В бактериологическом посеве на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам со дна язв обнаружен обильный рост *Staphylococcus aureus*, чувствительность к гентамицину, ципрофлоксацину и цефтриаксону, резистентность к ампициллину, амикацину.

Неврологом диагностирована диабетическая сенсорная дистальная полинейропатия. При осмотре отмечались снижение мышечной силы в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, симметричное снижение коленного и ахиллова рефлексов. При оценке вибрационной чувствительности с помощью камертона С128 диагностировано снижение восприятия длительности вибрации на верхних и нижних конечностях. Наблюдалось снижение температурной чувствительности по типу «перчаток и носков» при контакте с пробирками, наполненными горячей и холодной во-



дой. Прикосновение монофиламентом выявило симметричную гипестезию по типу «носков» на обеих поверхностях стоп. Установлено симметричное снижение болевой чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних конечностей при раздражении специальной иглой.

В течение 18 дней пациентке проводилось последовательное лечение, сочетающее системные противомикробные и антигистаминные средства, дезинтоксикационную терапию (Реамберин 400 мл внутривенно капельно через день 5 дней), метронидазол 100 мл внутривенно капельно ежедневно 5 дней, фуросемид 2 мл внутримышечно однократно, хлоропирамина гидрохлорид 1 мл внутримышечно ежедневно 5 инъекций, левоцетиризин 5 мг *per os* ежедневно 10 дней, местную терапию (перевязки голеней с кремом бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат, порошки с цинк-бацитрацином + сульфатом неомидина на дно язв, 5% метилурациловая мазь на очищенные язвы, крем клотримазол на подошвы, раствор клотримазола на ногтевые пластинки стоп), физиотерапию (светотерапия биопротроном на голени и язвы ежедневно – 10 процедур, электрофорез ногтевых пластинок стоп с раствором серно-кислого цинка 1 раз в неделю), продолжала получать ранее назначенные антигипертензивные препараты (эналаприла малеат 2,5 мг *per os* ежедневно 1 раз в день, 18 дней) и метформин. Пациентка выписывалась с клинико-лабораторным улучшением: общее самочувствие улучшилось, эритема и отек голеней регрессировали, местная температура кожных покровов нормализовалась, экскориации и эрозии эпителизовались, язвы очистились от гнойно-геморрагического налета, края стали более сглаженные, намечена регенерация, дно язв – чистое, светлорозового цвета (рис. 1). На подошвах регрессировало шелушение, ногтевые пластинки в связи с медленным ростом и особенностью противогрибковой терапии практически без изменений. Контрольные соскобы на микоз стоп: грибы и мицелии грибов не обнаружены, показатели ОАК в норме, глюкоза крови 6,4 ммоль/л. После курса стационарного лечения пациентка была направлена в поликлинику по месту жительства для постоянного диспансерного наблюдения у дерматолога, эндокринолога и невролога.

## Клинический пример 2

Пациентка Н., 61 год, учитель английского языка, поступила в кожно-венерологический стационар с диагнозом: хроническая язвенная пиодермия нижних конечностей, нарушение толерантности к глюкозе. Поводом для госпитализации стало отсутствие эффекта от длительного амбулаторного лечения у дерматовенеролога и хирурга.

**Анамнез заболевания.** В 55-летнем возрасте выявлено нарушение толерантности к глюкозе, пациентка не проводила контроль за уровнем глюкозы, низкоуглеводную диету не соблюдала. В течение 4 мес постепенно на правой голени на месте ожога растением появились гнойные корки и язвы. Пациентка отрицала нарушение

общего самочувствия, долгое время лечила очаг на коже самостоятельно с помощью 0,05% раствора биглюканата хлоргексидина и мази с декспантенолом и хлоргексидина гидрохлоридом. Женщина связывала отсутствие положительного эффекта от лечения с неподвижным образом жизни – преподавала частные онлайн-курсы английского языка, находясь дома. Проводилось амбулаторное обследование и лечение у хирурга и дерматовенеролога. Антитела к вирусным гепатитам В, С и антитела к ВИЧ 1/2 не обнаружены. ОАК без особенностей, ОАМ без особенностей, флюорография органов грудной клетки – легкие и сердце без патологии. В биохимическом анализе крови: основные показатели без отклонений от нормы, глюкоза крови 5,4 ммоль/л, глюкозотолерантный тест 10 ммоль/л. Амбулаторное лечение сочетало пероральные антибактериальные препараты, иммуномодуляторы, препараты для улучшения микроциркуляции крови, комбинированную топическую терапию очага антимикробными, противогрибковыми и глюкокортикостероидными средствами.

**Анамнез жизни.** Проживает в квартире. Вредные привычки, контакт с инфекционными больными за последний 21 день, выезды за границу, контакты с больными животными – отрицает. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, ветряная оспа, гестационный диабет, поздняя беременность одна, роды одни. Наследственность: у матери и бабушки по материнской линии – СД 2. Аллергоанамнез без особенностей.

При первичном осмотре у пациентки установлены АД 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 82 уд/мин. Температура тела 36,8°C. Рост 1,65 м, масса тела 67 кг. Индекс Кетле 24,6. Тоны сердца ясные, ритм правильный. На передней поверхности правой голени с переходом на тыльную поверхность стопы группа язв неправильной формы. Язвы были резко отграничены от здоровой кожи, склонны к слиянию, покрыты гнойными грязными корками и папилломатозными гнойными наростами, местами тушированы 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого (рис. 2). Проведен контрольный осмотр кожи и волос волосистой части головы – признаков микозов не обнаружено. Дополнительно проводился осмотр кожи волосистой части головы под лампой Вуда – патологическое свечение отсутствовало. Ногтевые пластинки пальцев кистей и стоп – без особенностей. При осмотре очагов правой голени под лампой Вуда – патологическое свечение не обнаружено.

Пациентке проведено стандартное лабораторное обследование: ОАК, ОАМ, общетерапевтический биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ на сифилис. Проведен бактериологический посев на флору и КОН-микроскопия отделяемого со дна язв и корок очагов правой голени.

ОАК: эритроциты  $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 122 г/л, цветовой показатель 0,9; лейкоциты  $7,8 \times 10^9$ /л, лейкоформула без сдвигов, СОЭ 9 мм/ч.

Рис. 2. Пациентка Н., 61 год. Хроническая язвенная пиодермия нижних конечностей. Нарушение толерантности к глюкозе.  
Fig. 2. Female patient N., 61 years. Chronic lower limb ulcerative pyoderma. Impaired glucose tolerance



ОАМ: моча светло-желтая, нейтральная, удельный вес 1012, прозрачная, белок не обнаружен, глюкоза не обнаружена, лейкоциты – 2–3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, аспартатаминотрансфераза 26,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза 28,0 Ед/л, мочевины 5,8 ммоль/л, креатинин 76,0 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, общий холестерин 5,2 ммоль/л, С-реактивный белок отрицательно. При КОН-микроскопии отделяемого язв микоз не обнаружен. В бактериологическом посеве на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам определены обильный рост *S. aureus* и обильный рост *Staphylococcus epidermidis*, чувствительность к гентамицину, ципрофлоксацину, доксициклину и цефтриаксону, резистентность к ампициллину, амикацину, промежуточная чувствительность к эритромицину.

В течение 14 дней пациентка получила комплексное противомикробное и общеукрепляющее лечение. Терапия включала системные антибактериальные препараты согласно чувствительности, иммуномодулятор, витамины группы В (доксициклина моногидрат 200 мг/сут 10 дней; 12,5% раствор меглюмина акридоацетат 2 мл внутримышечно по схеме через день 7 процедур, тиамин гидрохлорид 1 мл внутримышечно через день 5 инъекций, пиридоксин гидрохлорид 1 мл внутримышечно через день 5 инъекций), наружную комбинированную терапию (крем с валератом бетаметазона и сульфатом гентамицина, 5% метилурациловая мазь, перевязки очагов правой голени с раствором риванола, 3% раствор пероксида водорода на плотные корки), физиотерапию (светотерапия Биоптроном очагов правой голени – 7 ежедневных процедур, Ультратон на область язв правой голени – 7 ежедневных проце-

дур). При выписке из стационара отмечалось клиническое улучшение: края язв подтянулись к уровню здоровой кожи, язвы очистились от гнойных корок и папилломатозных наростов, язва на тыльной поверхности правой стопы полностью разрешилась во вторичное поствоспалительное ярко-розовое пятно неправильной формы. Пациентке были назначены амбулаторное наблюдение у дерматовенеролога кожно-венерологического диспансера и консультация эндокринолога.

### Обсуждение

СД относится к социально значимому заболеванию, в основе которого лежат хронические метаболические нарушения, обусловленные дефицитом инсулина и стойкой гипергликемией. Интенсивный рост заболеваемости СД на сегодняшний день позволяет присвоить статус неинфекционной пандемии. По данным Международной диабетической федерации, заболеваемость СД среди мирового населения в возрасте от 20 до 79 лет к 2019 г. составляла до 537 млн человек. В Российской Федерации, по официальным данным, поддерживается общемировая тенденция неуклонного роста заболеваемости СД, а число пациентов составляет до 5 млн человек [9].

Хроническая язвенная пиодермия, атипичные язвы нижних конечностей, тотальные онихомикозы нередко встречаются среди пациентов дерматологического профиля. Затяжное тяжелое течение инфекционных заболеваний кожи нередко выступает в роли первичных признаков скрытого течения СД [10, 11]. Присутствие внешних признаков сосудистой недостаточности, ишемии и нейропатии среди подобных дерматологических пациентов указывает на необходимость ставить акцент на диагностический поиск метаболических расстройств.

По некоторым данным, первичные дерматологические проявления осложнений СД, таких как фурункулез, частые обострения пиодермии, распространенные эпидермофитии, зуд половых органов, диагностируются за 4–7 лет до постановки диагноза. При этом часто наблюдается отсутствие гипергликемии натощак и симптомов эндокринной патологии [6, 10, 11].

В результате длительной гипергликемии и последующих метаболических расстройств в зонах ишемии нижних конечностей развивается патологический неопангиогенез. Постоянный повышенный уровень глюкозы подавляет эндотелиальную функцию и угнетает нормальный ангиогенез за счет подавления мезенхимальных клеток [12–14]. Известно, что эндотелиальные прогениторные клетки необходимы для протекции и восстановления эндотелия при воздействии неблагоприятных факторов. У пациентов с СД снижен уровень подобных клеток за счет снижения их мобилизации и повышения апоптоза. Таким образом, неадекватный васкулогенез у пациентов с диабетической макроангиопатией способствует ишемии и трофическим расстройствам в тканях, что создает благоприятные условия для длительной персистенции бактериально-грибковой микрофлоры в коже нижних конечностей [8, 15–17].

## Заключение

Осложнений СД, таких, как в приведенных клинических примерах (экзема и пиодермия нижних конечностей), возможно избежать или по крайней мере значительно отсрочить при условии адекватно подобранной сахароснижающей терапии и постоянного самоконтроля уровня глюкозы в крови пациентом.

Уровень гликемического контроля отчетливо снижает риск развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД. Ключевую роль в профилактике осложненного течения СД играет комплекс мероприятий, включающий изменение образа жизни пациентов, кор-

рекцию питания для снижения гликемии и избыточной массы тела, отказ от вредных привычек. Фармакотерапия должна быть направлена на достижение целевых показателей гликемии, АД и липидов [16]. Обязательным условием успешного подбора терапии пациентам с СД является активный самостоятельный мониторинг показателей глюкозы крови. Одним из современных глюкометров является прибор Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с высокой точностью измерений, превосходящей требования к точности действующего стандарта ISO [18], технологией «Без кодирования», наличием опции «Второй шанс» и возможностью ведения электронного дневника в приложении Контур Диабитис (Contour Diabetes) [19]. Отсутствие необходимости ручного кодирования и ведения отдельного дневника значительно упрощает гликемический контроль и экономит время пациентов с СД. Функция «Второй шанс» позволяет в течение 60 с дополнительно нанести кровь на тест-полоску в том случае, когда первого образца оказалось недостаточно для анализа.

Представитель нового поколения глюкометров Контур Плюс Уан создан с учетом пожеланий современных пациентов с СД, ведущих активный образ жизни. Показатели прибора через технологию Bluetooth легко передаются в мобильное приложение Контур Диабитис, которое устанавливается на смартфон [19, 20]. Благодаря этому пациенты с СД могут сформировать и направить отчет лечащему врачу удаленно, не нарушая привычный образ жизни, и получить незамедлительную обратную связь. Таким образом, применение глюкометра Контур Плюс Уан для самоконтроля гликемии значительно повышает уровень комплаентности пациентов и создает благоприятные условия для предупреждения тяжелых полиорганных осложнений СД.

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

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

## Литература / References

1. Рахметова М.Р., Кадилова Б.М. Распространенность дерматопатий среди пациентов с сахарным диабетом и выявление сахарного диабета среди больных с липоидным некробиозом. *Устойчивое развитие науки и образования*. 2021;(9):44-6. Rakhmetova M.R., Kadirova B.M. Prevalence of dermatopathies among patients with diabetes mellitus and detection of diabetes mellitus among patients with lipoid necrobiosis. *Sustainable development of science and education*. 2021;(9):44-6 (in Russian).
2. Иванова М.А., Одинец А.В. Медицинская помощь пациентам старшей возрастной группы с хроническими дерматозами на фоне полиморбидной патологии. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(3):565-75. Ivanova M.A., Odinets A.V. Medical care for older patients with chronic dermatoses against the background of polymorbid pathology. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2021; (3): 565-75 (in Russian).
3. Токмакова А.Ю., Грачева Е.С., Зайцева Е.Л., Воронцов А.В. Сочетание распространенной нейроостеоартропатии и диабетической дерматопатии при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):201-8. DOI: 10.14341/DM1206 Tokmakova A.Yu., Gracheva E.S., Zaitseva E.L., Vorontsov A.V. Combination of widespread neuroosteoarthropathy and diabetic dermatopathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2):201-8. DOI: 10.14341/DM1206 (in Russian).
4. Газданова А.А., Городецкая Г.И., Перков А.В. и др. Кожные проявления эндокринных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(2):230-7. DOI: 10.17116/klinderma202221021230 Gazdanova A.A., Gorodetskaya G.I., Perkov A.V. et al. Skin manifestations of endocrine diseases. *Clinical dermatology and venereology*. 2022;21(2):230-7. DOI: 10.17116/klinderma202221021230 (in Russian).
5. Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Позднякова О.Н. и др. Кожные маркеры сахарного диабета. *Клиническая медицина*. 2016;94(12):902-7. Lykova S.G., Nemchaninova O.B., Pozdnyakova O.N. et al. Skin markers of diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2016;94(12):902-7 (in Russian).
6. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И. и др. Дерматологические проявления сахарного диабета. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12839>

- Shtoda Yu.M., Slesarenko N.A., Rodionova T.I. et al. Dermatological manifestations of diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2014;(2). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12839> (in Russian).
7. Соколова Г.А., Корнишева В.Г., Белова С.Г., Чабан А.А. Состояние кожи нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа и микозом стоп. *Успехи медицинской микологии*. 2003;(2):169-70. (in Russian).
  8. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4-22. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors, and contribution to survival in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4-22 (in Russian).
  9. Ануфриенко Е.В., Селятицкая В.Г. Оценка распространенности впервые выявленного сахарного диабета среди пациентов терапевтической клиники. Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 16–18 октября 2018 г., г. Новосибирск. 2018; с. 7-9. Anufrienko E.V., Selyatitskaya V.G. Estimation of prevalence of newly diagnosed diabetes mellitus among patients of a therapeutic clinic. Fundamental aspects of compensatory-adaptive processes. Proceedings of the Eighth All-Russian scientific and practical conference with international participation, October 16-18, 2018, Novosibirsk. 2018; pp. 7-9 (in Russian).
  10. Волков А.М., Чуприна С.В., Петрушина М.Б., Волкова Т.Э. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей пациентов с сахарным диабетом и вторичной лимфодермой. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневого*. 2018;(1):188. Volkov A.M., Chuprina S.V., Petrushina M.B., Volkova T.E. Complex treatment of trophic ulcers of the lower extremities of patients with diabetes mellitus and secondary lymphoderma. *Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery*. 2018;(1):188 (in Russian).
  11. Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П. и др. Новые подходы в лечении язвенных дефектов кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;(1):26-31. Olisova O.Yu., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P. et al. New approaches to the treatment of ulcerative skin defects. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;(1):26-31 (in Russian).
  12. Соколова Г.А., Корнишева В.Г., Белова С.Г., Чабан А.А. Состояние кожи нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа и микозом стоп. *Успехи медицинской микологии*. 2003;(2):169-70. Sokolova G.A., Kornisheva V.G., Belova S.G., Chaban A.A. Skin condition of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus and foot mycosis. *Advances in Medical Mycology*. 2003;(2):169-70 (in Russian).
  13. Смагин М.А., Шумков О.А., Солуянов М.Ю., Нимаев В.В. Алгоритм лечения трофических язв у пациентов с сахарным диабетом на фоне хронической ишемии нижних конечностей. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению. 2017; с.134-6. Smagin M.A., Shumkov O.A., Soluyanov M.Yu., Nimaev V.V. Algorithm for the treatment of trophic ulcers in patients with diabetes mellitus against the background of chronic lower limb ischemia. Proceedings of the II Russian multidisciplinary conference with international participation. Diabetes mellitus – 2017: from monitoring to management. 2017; p.134-6 (in Russian).
  14. Фатенков О.В., Пирогова Ю.Ю., Коннов П.Е. и др. Гангренозная пиодермия как клинический дебют болезни Крона (клинический случай). *Лечащий врач*. 2023;26(9):82-8. Fatenkov O.V., Pirogova Yu.Yu., Konnov P.E. et al. Gangrenous pyoderma as a clinical debut of Crohn's disease (clinical case). *The attending physician*. 2023;26(9):82-8 (in Russian).
  15. Олисова О.Ю., Грекова Е.В. Современные подходы к лечению поверхностных пиодермий в практике дерматолога. *Медицинский совет*. 2024;18(2):84-9. Olisova O.Yu., Grekova E.V. Modern approaches to the treatment of superficial pyoderma in the practice of a dermatologist. *Medical Council*. 2024;18(2):84-9 (in Russian).
  16. Скрыбина А.А., Голенок Е.С., Собх М.М. Инфекционные заболевания у пациентов с сахарным диабетом: обзор литературы. *Медицина*. 2024;12(1):37-52. Skryabina A.A., Golenok E.S., Sobkh M.M. Infectious diseases in patients with diabetes mellitus: a literature review. *Medicine*. 2024;12(1):37-52 (in Russian).
  17. Борисов И.В., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Ронкильо Замора В. Атипичные раны (обзор литературы). *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2024;11(1):6-20. Borisov I.V., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Ronquillo Zamora V. Atypical wounds (literature review). *Wounds and wound infections. Journal im. prof. B.M. Kostyuchenko*. 2024;11(1):6-20 (in Russian).
  18. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul;11(4):736-743. DOI: 10.1177/1932296816680829. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28617617; PMCID: PMC5588817.
  19. Кононова Ю.А., Бабенко А.Ю., Бреговский В.Б. Пациент и глюкометр: как можно улучшить самоконтроль гликемии? *Медицинский совет*. 2024;18(13):130-7. DOI: 10.21518/ms2024-259 Kononova Yu.A., Babenko A.Yu., Bregovskiy V.B. Patient and glucometer: how can self-monitoring of glycemia be improved? *Medical Council*. 2024;18(13):130-7. DOI: 10.21518/ms2024-259 (in Russian).
  20. Прожерина Ю. «Умные» глюкометры – революция в управлении диабетом. *Ремедиум*. 2021;(1):43-5. Prozherina Yu. "Smart" glucometers – a revolution in diabetes management. *Remedium*. 2021;(1):43-5 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Машина Мария Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных и кожно-венерических болезней ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: mashina\_mv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2939-0482

Поступила в редакцию: 18.10.2024

Поступила после рецензирования: 28.10.2024

Принята к публикации: 07.11.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Maria V. Mashina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Ulyanovsk State University. E-mail: mashina\_mv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2939-0482

Received: 18.10.2024

Revised: 28.10.2024

Accepted: 07.11.2024



Оригинальная статья

# Клиническая эффективность геля Холисал в составе комплексного консервативного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Н.Б. Петрухина<sup>✉1</sup>, М.В. Снегирев<sup>2</sup>, М.В. Салтовец<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉petrukhina\_n\_b@staff.sechenov.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить обезболивающие, противовоспалительные и антимикробные свойства геля Холисал при его применении для консервативного лечения пациентов с гингивитом и пародонтитом.

**Материал и методы.** Проведено комплексное стоматологическое обследование и лечение 40 пациентов в возрасте от 25 до 54 лет без тяжелой соматической патологии. В 1-ю группу вошли 20 человек с диагнозом «хронический гингивит», во 2-ю – 20 пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести. В составе комплексного консервативного лечения в обеих группах применяли стоматологический гель Холисал. Для оценки обезболивающего эффекта геля Холисал проводили опрос пациентов до и после его однократного применения на стоматологическом приеме. Боль оценивали по вербальной шкале. Для оценки эффективности курса лечения проводили стоматологическое обследование пациентов с индексной оценкой состояния тканей пародонта и ПЦР-исследование поддесневой микрофлоры, сравнивая показатели до лечения и через 10 дней от начала лечения.

**Результаты.** Опрос пациентов показал, что через 10 мин после однократного применения геля Холисал стоматологом после проведения профессиональной гигиены полости рта отмечался выраженный обезболивающий эффект: на отсутствие боли указывали 17 (85,0%) пациентов 1-й группы и 15 (75,0%) – 2-й группы. При проведении курса лечения с применением геля Холисал через 10 дней от начала лечения у пациентов с гингивитом наблюдалось статистически значимое снижение индекса гигиены Green–Vermillion на 72,0% ( $p < 0,001$ ), а индекса кровоточивости Muhlemann–Cowell – на 67,3% ( $p < 0,001$ ). У пациентов с пародонтитом индекс гигиены снизился на 64,6% ( $p < 0,001$ ), индекс кровоточивости Muhlemann–Cowell – на 67,8% ( $p < 0,001$ ), а также наблюдалось статистически значимое снижение глубины пародонтальных карманов (с  $2,1 \pm 0,2$  мм до  $1,3 \pm 0,2$  мм,  $p < 0,05$ ). ПЦР-исследование поддесневой микрофлоры показало, что применение геля Холисал в составе комплексной терапии способствовало полной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов с гингивитом. У пациентов с пародонтитом после завершения курса лечения произошло значительное снижение частоты выявления таких представителей анаэробной микрофлоры, как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*, при этом остальные исследованные пародонтопатогены после лечения не выявлялись.

**Выводы.** Применение геля Холисал у пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени тяжести продемонстрировало выраженный обезболивающий эффект после однократного применения, а также противовоспалительную и антимикробную эффективность после 10-дневного курса комплексной консервативной терапии.

**Ключевые слова:** хронический гингивит, хронический пародонтит, Холисал, пародонтопатогены, обезболивающий эффект, вербальная шкала боли.

**Для цитирования:** Петрухина Н.Б., Снегирев М.В., Салтовец М.В. Клиническая эффективность геля Холисал в составе комплексного консервативного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 125–134. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00526

Original Article

## Clinical efficacy of Holisal gel as part of complex conservative treatment of patients with inflammatory periodontal diseases

Nataliia B. Petrukhina<sup>✉1</sup>, Mikhail V. Snegirev<sup>2</sup>, Mariia V. Saltovets<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉petrukhina\_n\_b@staff.sechenov.ru

## Abstract

**Aim.** To study the analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial properties of Holisal gel when used for conservative treatment of patients with gingivitis and periodontitis.

**Material and methods.** A comprehensive dental examination and treatment of 40 patients aged 25 to 54 years without severe somatic pathology was conducted. The first group included 20 people diagnosed with chronic gingivitis, the second group – 20 patients with mild periodontitis. As part of the comprehensive conservative treatment in both groups, the dental gel Holisal was used. To assess the analgesic effect of the Holisal gel, patients were surveyed before and after its single use at a dental appointment. Pain was assessed using a verbal scale. To assess the effective-

ness of the treatment course, a dental examination of patients with an index assessment of the condition of periodontal tissues and a PCR study of subgingival microflora were performed, comparing the indicators before treatment and 10 days after the start of treatment.

**Results.** A survey of patients showed that 10 minutes after a single application of Holisal gel by a dentist after professional oral hygiene, a pronounced analgesic effect was noted: the absence of pain was reported by 17 (85.0%) patients in the first group and 15 (75.0%) in the second group. During a course of treatment with Holisal gel, 10 days after the start of treatment, patients with gingivitis showed a statistically significant decrease in the Green–Vermillion hygiene index by 72.0% ( $p < 0.001$ ), and the Muhlemann–Cowell bleeding index by 67.3% ( $p < 0.001$ ). In patients with periodontitis, the hygiene index decreased by 64.6% ( $p < 0.001$ ), the Muhlemann–Cowell bleeding index by 67.8% ( $p < 0.001$ ), and a statistically significant decrease in the depth of periodontal pockets was observed (from  $2.1 \pm 0.2$  mm to  $1.3 \pm 0.2$  mm,  $p < 0.05$ ). PCR testing of subgingival microflora showed that the use of Holisal gel as part of complex therapy contributed to the complete elimination of periodontopathogenic microflora in patients with gingivitis. In patients with periodontitis, after completion of the treatment, there was a significant decrease in the frequency of detection of such representatives of anaerobic microflora as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*, while the rest of the studied periodontopathogens were not detected after treatment.

**Conclusions.** The use of Holisal gel in patients with gingivitis and mild periodontitis demonstrated a pronounced analgesic effect after a single application, as well as anti-inflammatory and antimicrobial efficacy after a 10-day course of complex conservative therapy.

**Keywords:** chronic gingivitis, chronic periodontitis, Holisal, periodontopathogens, analgesic effect, verbal pain scale.

**For citation:** Petrukhina N.B., Snegirev M.V., Saltovets M.V. Clinical efficacy of Holisal gel as part of complex conservative treatment of patients with inflammatory periodontal diseases. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 125–134 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00526

## Введение

Воспалительные заболевания пародонта – серьезная проблема для здравоохранения, поскольку они характеризуются широкой распространенностью во всех странах мира и негативно влияют на качество жизни людей [1–4]. Заболевания полости рта могут снижать самооценку и чувство собственного достоинства, препятствовать нормальному социальному взаимодействию, приводить к хроническому стрессу и депрессии, вызывать проблемы со здоровьем других органов и систем, а также мешать жизненно важным функциям, таким как дыхание, прием пищи, глотание и речь [5].

Качество жизни, связанное со здоровьем полости рта (Oral Health-Related Quality of Life – OHRQoL), включает в себя такие понятия, как физическое здоровье, психологическое состояние, социальные отношения, окружающую среду и влияние состояния полости рта на повседневную производительность [6]. При воспалительных заболеваниях пародонта физическое здоровье страдает из-за дискомфорта, боли, искажения вкуса, нарушений жевательной функции, речи и гигиены полости рта, при этом боль оказывает сильное влияние на снижение качества жизни пациентов [7].

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволили значительно расширить представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. В настоящее время доказана роль полимикробной биопленки полости рта в инициации воспаления [8, 9]. Агрессивные свойства бактерий проявляются двумя путями: во-первых, прямым токсическим воздействием, вызывающим воспаление и деструкцию в тканях пародонта; во-вторых, опосредованно, когда пародонтопатогенная микрофлора биопленки рта выступает в роли триггерного механизма активации фибробластов, макрофагов и моноцитов, гиперпродукции этими клетками провоспалительных медиаторов, ведущих к нарушению микроциркуляции в тканях пародонта, деструкции периодонтальной связки и резорбции костной ткани [10, 11].

При пародонтите оральная микробиота характеризуется дисбиозом с более высокой численностью анаэробных бактерий, таких как *Porphyromonas gingivalis*,

*Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia*, которые относят к пародонтопатогенам первого порядка. Именно они способны проникать в ткани десны и активировать воспалительные сигнальные пути. К пародонтопатогенным видам относят также *Prevotella intermedia*, *Eicennella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola*, которые часто выявляются в составе микробной биопленки [12, 13]. Микроорганизмы являются основной причиной развития гингивита, но прогрессирование заболевания связывают с aberrantным иммунным ответом, в ходе которого из-за чрезмерной реакции организма-хозяина происходит деструкция собственных тканей [14].

Патогенез воспалительных заболеваний пародонта имеет сложный характер, что требует комплексного лечения и поиска новых современных методов воздействия на определенные звенья имеющихся нарушений. Стоматологический гель Холисал является комбинированным препаратом, что позволяет ему блокировать сразу несколько патогенетических факторов, способствующих воспалению и деструкции тканей пародонта. В состав этого препарата входит цеталкония хлорид, обладающий антимикробными свойствами, и холина салицилат с противовоспалительным и анальгезирующим действием [15, 16].

Холисал обладает рядом преимуществ по сравнению с другими средствами для местного применения в консервативном лечении пародонтита, поскольку имеет гелевую форму, обладает адгезией к слизистой оболочке, заполняет пародонтальные поражения различных форм и размеров благодаря своей текучести, но при этом не вымывается слюной и десневой жидкостью [17, 18]. В ходе биодеградации гелевой матрицы происходит постепенное высвобождение лекарственных компонентов. Это позволяет обеспечить длительное и эффективное воздействие биологически активных веществ в месте поражения тканей пародонта [19, 20].

**Цель** настоящего исследования – изучить обезболивающие, противовоспалительные и антимикробные свойства геля Холисал при его применении для консервативного лечения пациентов с гингивитом и пародонтитом.

## Материал и методы

Клиническое исследование проводили на базе отделения терапевтической стоматологии ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России. Дизайн исследования – проспективное открытое.

Проведены комплексное стоматологическое обследование и лечение 40 пациентов в возрасте от 25 до 54 лет без тяжелой соматической патологии. Находившиеся под наблюдением пациенты в зависимости от клинического состояния тканей пародонта были распределены на 2 группы: 1-ю группу (n=20) составили лица, у которых выявлен хронический гингивит (шифр K05.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), 2-ю группу (n=20) – пациенты с хроническим пародонтитом (K05.31) легкой степени тяжести.

Критерии не включения:

- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- онкологические заболевания;
- период беременности и лактации;
- курение;
- аллергические реакции на медикаменты;
- необходимость системного приема любых медикаментов;
- антибиотикотерапия, проводившаяся в ближайший месяц до настоящего исследования.

Из исследования исключались лица, не явившиеся на контрольный осмотр и нарушающие протокол исследования.

Диагноз устанавливали на основании жалоб, данных клинического и рентгенологического исследований (ортопантограмма). Так, для пародонтита легкой степени глубина пародонтальных карманов не превышала 3 мм, а рентгенологическая картина подтверждала признаки начальной деструкции межзубных перегородок.

Все пациенты, включенные в исследование, в доступной форме были проинформированы о проводимых методах обследования и лечения, мотивированы на соблюдение всех рекомендаций. Каждым участником исследования было подписано добровольное информированное согласие на участие. Пациенты, не понимающие цель исследования и не подписавшие формы согласия, в исследование включены не были.

Клиническое обследование пациентов включало в себя тщательный сбор жалоб и анамнеза, осмотр, определение индекса гигиены рта по J. Green, J. Vermillion (1964 г.) и индекса кровоточивости по Н. Muhlemann (Н. Muhlemann, S. Son, 1971) в модификации С. Cowell (С. Cowell и соавт., 1975). При выявлении пародонтальных карманов проводили измерение их глубины (в мм) с помощью градуированного пародонтального зонда от дна кармана до десневого края.

Для определения состава микрофлоры исследовали содержимое десневой борозды у пациентов с гингивитом и пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом. Исследование проводили дважды: до лече-

ния и через 10 дней от начала курса лечения. Материал забирали утром натощак до чистки зубов при помощи стерильных бумажных эндодонтических штифтов (размер №25), которые погружали в десневую борозду или в наиболее глубокий пародонтальный карман до его дна, оставляя на 10 с. Затем штифты помещали в пробирку с транспортной средой и транспортировали в лабораторию в охлажденном состоянии в специальных термоконтнерах.

Выявление пародонтопатогенов в полученных образцах проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью стандартного набора праймеров Дентоскрин (ООО НПФ «Литех», Россия), который позволяет идентифицировать 7 микроорганизмов, ассоциированных с заболеваниями пародонта: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*. Амплификацию осуществляли с помощью программируемого четырехканального термостата ТП4-ПЦР-01-Терцик (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Амплифицированные образцы идентифицировали методом обратной гибридизации в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Перед началом лечения пациентов обеих групп обучали стандартному методу чистки зубов по Г.Н. Пахомову, правильному использованию флоссов, межзубных ершиков, ирригатора. Тактика лечения была следующей: всем пациентам в одно посещение проводили профессиональную гигиену рта с удалением над- и поддесневых зубных отложений ультразвуковым способом и системой Air Flow, полирование поверхностей зубов.

В 1-й группе сразу после окончания профессиональной гигиены в стоматологическом кресле проводили аппликации на десну геля Холисал (Pharmaceutical Works Jelfa, S.a., Польша) с последующим воздержанием от приема пищи и жидкостей в течение 10 мин. Во 2-й группе применение геля Холисал было следующим: сочетали аппликации на десну с введением геля в пародонтальные карманы при помощи шприца с тупой канюлей в необходимом количестве. Для оценки обезболивающего эффекта геля Холисал проводили опрос пациентов до его применения и через 10 мин после процедуры. Болевые ощущения оценивали по вербальной шкале (verbal rating scales – VRS). Пациенту предлагали выбрать слово, которое наиболее точно характеризует его ощущения: нет боли – 0, слабая боль – 1, умеренная – 2, сильная – 3, очень сильная – 4, нестерпимая (невыносимая) боль – 5.

В домашних условиях пациентам 1 и 2-й групп назначали самостоятельное применение геля Холисал. Гель рекомендовали наносить на десну после чистки зубов ежедневно 2 раза в день с последующим воздержанием от приема пищи и жидкостей в течение 10 мин.

По истечении 10 дней от начала лечения пациенты обеих групп являлись на прием для проведения повторного обследования.

Рис. 1. Пациент А., 1-я группа, диагноз «хронический катаральный гингивит»: а – клиническая картина до лечения; б – через 10 дней от начала курса лечения.

Fig. 1. Patient A., first group, diagnosis "chronic catarrhal gingivitis": a – clinical picture before treatment; b – 10 days after the start of the treatment course.

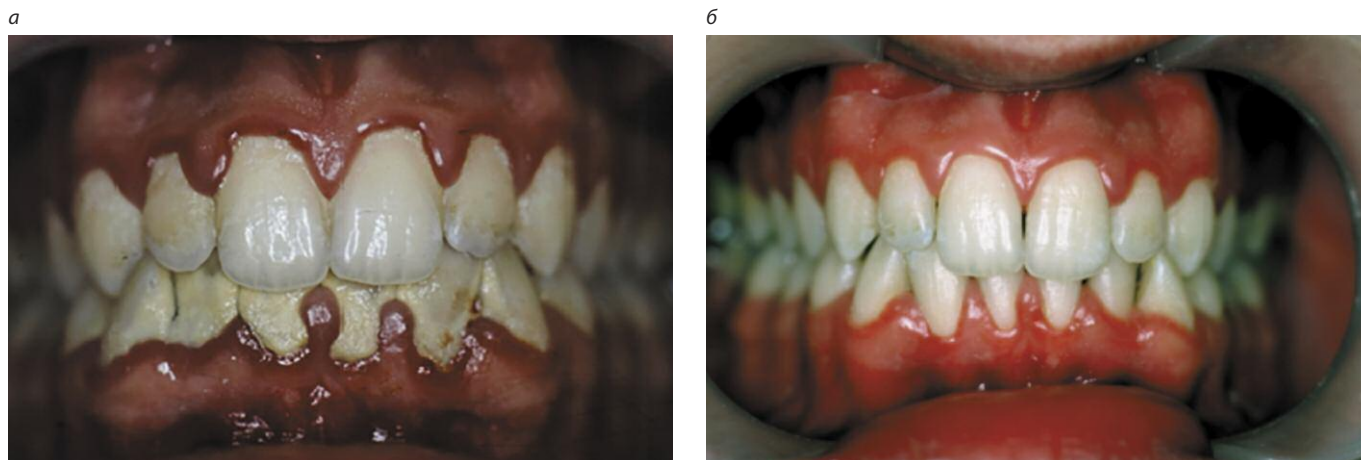
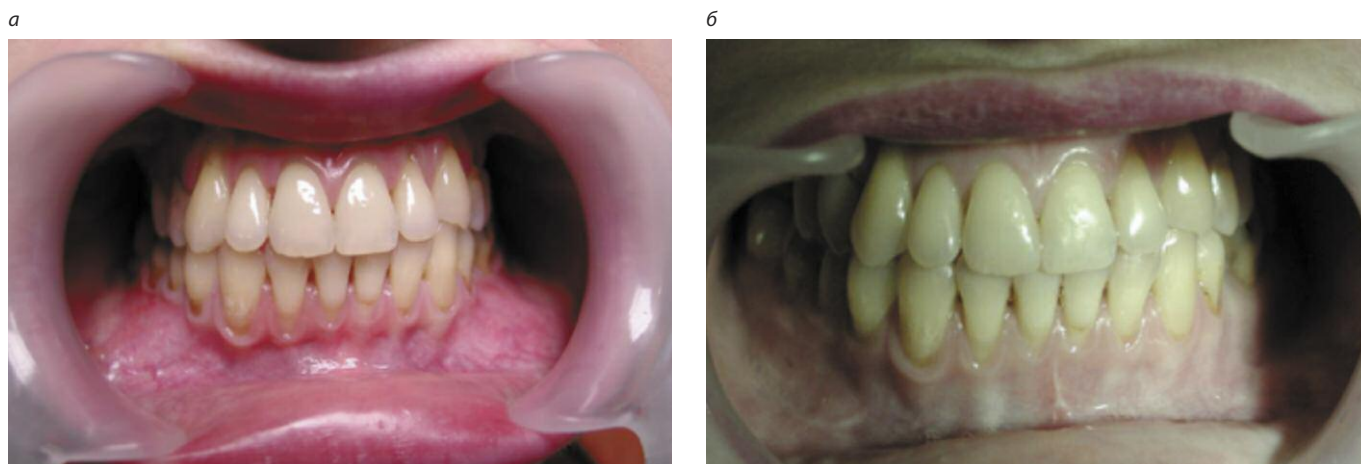


Рис. 2. Пациент С., 2-я группа, диагноз «хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести»: а – клиническая картина до лечения; б – через 10 дней от начала курса лечения.

Fig. 2. Patient S., second group, diagnosis "chronic generalized periodontitis of mild severity": a – clinical picture before treatment; b – 10 days after the start of the course of treatment.



Для сравнительной оценки клинической эффективности лечения между группами рассчитывали редукцию стоматологических индексов по формуле:  $(x_1 - x_2) \times 100\% / x_1$ , где  $x_1$  – величина индекса до лечения,  $x_2$  – величина индекса через 10 дней от начала лечения. Для оценки антимикробного эффекта проводили сравнительный анализ состава поддесневой микрофлоры до лечения и после завершения курса лечения.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При сравнении показателей индексной оценки в динамике использовали критерий Вилкоксона, сравнение процентных соотношений проводили с помощью точного критерия Фишера.

## Результаты

По данным анамнеза, первые признаки воспалительных болезней пародонта у пациентов 1-й группы появились в среднем  $2,6 \pm 0,9$  года назад, у пациентов 2-й группы –  $5,5 \pm 1,3$  года назад. При анализе данных анам-

неза у всех пациентов заболевание начиналось постепенно, длительно протекало практически бессимптомно, но затем жалобы постепенно нарастали.

При первом посещении все пациенты с хроническим гингивитом предъявляли жалобы на кровоточивость при чистке зубов и приеме пищи, на периодически появляющуюся ноющую боль в деснах. Общее состояние пациентов с хроническим гингивитом не страдало.

При объективном осмотре у пациентов с гингивитом выявлялась следующая клиническая картина: десневые сосочки рыхлые, отечные, гиперемированные с синюшным оттенком; десневой край отечен, увеличен в объеме, валикообразно утолщен (рис. 1, а).

Пациенты 2-й группы, у которых был выявлен хронический пародонтит легкой степени тяжести, на момент начала исследования чаще всего предъявляли жалобы на неприятный запах изо рта, кровоточивость при чистке зубов и при приеме твердой пищи, припухлость десен, ноющую боль в деснах, боли при приеме пищи, нарушение жевания. У 5 (25,0%) пациентов имелись



Таблица 1. Индексная оценка состояния пародонта до и после лечения в клинических группах (M±m)  
Table 1. Index assessment of periodontal condition before and after treatment in clinical groups (M±m)

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс гигиены	2,32±0,09	0,65±0,02*	2,43±0,12	0,86±0,02*
Индекс кровоточивости	1,59±0,12	0,52±0,01*	2,27±0,16	0,73±0,01*
Глубина пародонтальных карманов, мм	–	–	2,1±0,2	1,3±0,2*

\*Доверительная вероятность различия показателей до и после лечения (по критерию Вилкоксона).

Таблица 2. Распределение пациентов 1 и 2-й групп в зависимости от степени выраженности болевых ощущений до и после однократного применения геля Холисал  
Table 2. Distribution of patients in the first and second groups depending on the severity of pain before and after a single application of Holisal gel

Критерии	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	до применения Холисала	после применения	до применения Холисала	после применения
0 – нет боли	5 (25,0%)	17 (85,0%)	4 (20,0%)	15 (75,0%)
1 – слабая боль	9 (45,0%)	3 (15,0%)	6 (30,0%)	4 (20,0%)
2 – умеренная боль	5 (25,0%)	–	7 (35,0%)	1 (5,0%)
3 – сильная боль	1 (5,0%)	–	3 (15,0%)	–
4 – очень сильная боль	–	–	–	–
5 – нестерпимая/невыносимая боль	–	–	–	–

жалобы на нарушение общего состояния: слабость, недомогание, раздражительность, плохой аппетит.

При проведении объективного осмотра диагностирован хронический воспалительный процесс, десневые сосочки и маргинальная часть десны отечны, цианотичны (рис. 2, а). Клинически чаще всего в тканях пародонта выявлялись воспаление в виде отека, гиперемии или пастозности слизистой оболочки десны, наличие над- и поддесневых зубных отложений. У 13 (65,0%) пациентов отмечались оголение шеек и частично корней зубов, гиперестезия.

До лечения у пациентов обеих групп отмечалось неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, о чем свидетельствовали высокие значения индекса гигиены (табл. 1). Индекс кровоточивости десен Muhlemann–Cowell в 1-й группе составлял в среднем 1,59±0,12, во 2-й – 2,27±0,16. У пациентов 2-й группы имелись пародонтальные карманы, локализующиеся преимущественно в области межзубных промежутков, средняя глубина карманов до лечения составляла 2,1±0,2 мм.

### Оценка обезболивающего эффекта геля Холисал

Для оценки обезболивающего эффекта геля Холисал проводили опрос пациентов до и после его однократного применения на стоматологическом приеме после проведения профессиональной гигиены полости рта. Для оценки болевых ощущений применяли вербальную шкалу с градацией от 0 (нет боли) до 5 (нестерпимая/невыносимая) боль.

В 1-й группе до аппликации геля Холисал один пациент описывал свои ощущения как «сильную боль»,

5 (25,0%) – как «умеренную боль», 9 (45,0%) – как «слабую боль» и 5 (25,0%) – отмечали отсутствие боли (табл. 2). Через 10 мин после аппликации геля Холисал пациентов повторно просили описать свои ощущения. Опрос показал, что после применения геля Холисал 17 (85,0%) пациентов указали на отсутствие боли и лишь 3 (15,0%) оценили свои ощущения как «слабую боль».

Распределение пациентов 2-й группы в зависимости от градации болевых ощущений до применения геля Холисал было следующим: 3 (15,0%) пациента оценили свои ощущения как «сильную боль», 7 (35,0%) – как «умеренную боль», 6 (30,0%) – как «слабую боль» и 4 (20,0%) – отмечали отсутствие боли. После применения геля Холисал у 15 (75,0%) пациентов болевые ощущения отсутствовали, 4 (20,0%) пациента оценили свои ощущения как «слабую боль» и лишь один пациент испытывал «умеренную боль».

### Оценка противовоспалительной эффективности

Клиническое обследование пациентов после завершения 10-дневного курса применения геля Холисал в домашних условиях показало, что у пациентов 1-й группы отмечалась положительная динамика в состоянии тканей пародонта, жалобы отсутствовали. При объективном осмотре отмечены признаки купирования воспалительного процесса (см. рис. 1, б). Пациенты 2-й группы отмечали субъективное улучшения состояния десны, снижение интенсивности кровоточивости при чистке зубов, исчезновение неприятного запаха изо рта. Осмотр показал: десна бледно-розового цвета, плотно прилегает к поверхности зубов (см. рис. 2, б).

Таблица 3. Динамика частоты выявления пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов после лечения (%)  
Table 3. Dynamics of the frequency of detection of periodontopathogenic microorganisms in patients after treatment (%)

Частота выявления пародонтопатогенов	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	15,0	0	25,0	5,0
<i>P. gingivalis</i>	20,0	0	70,0	10,0
<i>P. endodontalis</i>	20,0	0	35,0	10,0
<i>P. intermedia</i>	10,0	0	30,0	0
<i>T. forsythia</i>	35,0	0	50,0	0
<i>T. denticola</i>	5,0	0	35,0	0
<i>F. nucleatum</i>	35,0	0	55,0	0

Анализ объективных показателей воспаления в тканях пародонта свидетельствовал о том, что у пациентов 1-й группы с диагнозом «гингивит» курс консервативной терапии с применением геля Холисал показал высокую клиническую эффективность. Так, через 10 дней от начала лечения у пациентов 1-й группы произошло достоверное снижение стоматологических показателей: индекс гигиены Green–Vermillion снизился на 72,0% ( $p < 0,001$  по сравнению с уровнем до лечения), а индекс кровоточивости Muhlemann–Cowell – на 67,3% ( $p < 0,001$  по сравнению с уровнем до лечения).

Проведение лечения способствовало значительной регрессии воспалительного процесса в тканях пародонта у всех пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести. Индекс гигиены Green–Vermillion после курса лечения снизился на 64,6% ( $p < 0,001$ ), индекс кровоточивости Muhlemann–Cowell – на 67,8% ( $p < 0,001$ ). Также у пациентов 2-й группы после проведенного лечения наблюдалось статистически значимое снижение глубины пародонтальных карманов (с  $2,1 \pm 0,2$  мм до  $1,3 \pm 0,2$  мм;  $p < 0,05$ ); см. табл. 1.

Таким образом, проведение курса консервативной терапии в течение 10 дней позволяло значительно улучшить состояние тканей пародонта у пациентов обеих клинических групп.

### Оценка антимикробной эффективности

Исследование поддесневой микрофлоры методом ПЦР до начала лечения показало высокую распространенность пародонтопатогенов у пациентов с гингивитом и пародонтитом.

По результатам ПЦР-диагностики, у пациентов 1-й группы в большинстве случаев в десневой жидкости выявлялись *T. forsythia* и *F. nucleatum* – по 35,0% случаев, порфиромонады обнаружены в 20,0% случаев, *A. actinomycetemcomitans* – 15,0%, остальные исследованные пародонтопатогены встречались реже – в 5–10% случаев (табл. 3).

У большинства пациентов 2-й группы (70,0%) было обнаружено присутствие в пародонтальных карманах *P. gingivalis*. Наличие *T. forsythia* было выявлено в содержимом пародонтальных карманов у 1/2 пациентов с пародонтитом, а *A. actinomycetemcomitans* – в 25,0% случаев. Эти три вида микроорганизмов обладают це-

лым рядом патогенных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на тканевые структуры пародонта: способностью к инвазии в эпителиальные и эндотелиальные клетки, высокой протеолитической активностью, способностью активировать и подавлять неспецифический ответ организма хозяина.

ПЦР-исследование, проведенное после завершения курса консервативного лечения с применением геля Холисал, показало полную элиминацию пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов с гингивитом. У пациентов с пародонтитом отмечалось существенное снижение частоты выявления в пародонтальных карманах таких агрессивных пародонтопатогенов, как *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, а также отсутствие других представителей пародонтопатогенной микрофлоры (см. табл. 3).

### Обсуждение

Результаты клинической оценки и данные мультиплексной ПЦР свидетельствовали об эффективности применения геля Холисал в составе комплексной терапии пациентов с гингивитом и пародонтитом.

Одним из важных свойств Холисала является его обезболивающий эффект. Хотя гингивит и пародонтит обычно не вызывают острой боли, за исключением язвенно-некротических поражений и пародонтальных абсцессов, повышенная чувствительность зубов встречается часто. Потеря пародонтального прикрепления приводит к рецессиям, при которых обнажается корень зуба, вызывая чувствительность. Пародонтологическое лечение, неотъемлемой частью которого является профессиональная гигиена полости рта, также может являться причиной болевых ощущений, даже на фоне адекватного предшествующего местного обезболивания. В связи с этим эффективное устранение болевого синдрома остается важным показателем качества оказываемой пациентам медицинской помощи [21].

Оценка локализации и интенсивности болевых ощущений обычно бывает достаточной в клинической практике. Однако при планировании клинических исследований необходимы точные критерии для оценки интенсивности боли, чтобы обеспечить надежность, валидность, репрезентативность. Для этих целей разработаны различные методы количественной оценки боле-

вых состояний. Шкалы боли полезны для клинической оценки того, насколько интенсивно пациенты чувствуют боль, а также для мониторинга результативности лечения в разные периоды времени [22].

Для оценки обезболивающего эффекта геля Холисал нами использовалась вербальная шкала, которая имеет ряд преимуществ: она удобна в применении, понятна и доступна каждому пациенту, адекватно отражает эффективность проводимой терапии [23].

Опрос пациентов показал, что через 10 мин после однократного применения геля Холисал стоматологом после проведения профессиональной гигиены полости рта отмечался выраженный обезболивающий эффект: на отсутствие боли указывали 17 (85,0%) пациентов 1-й группы и 15 (75,0%) – 2-й группы. Это свойство Холисала в дальнейшем оказало положительное влияние на мотивацию пациентов к ежедневному применению данного препарата в домашних условиях.

Обезболивающий эффект геля Холисал достигается за счет включения в его состав холина салицилата, обладающего прямым и непрямым влиянием на болевые рецепторы. Прямое действие заключается в деполаризации ионных каналов, за счет чего осуществляется быстрое купирование боли. Непрямое местное обезболивающее действие происходит за счет снижения продукции простагландинов, брадикинина и других провоспалительных медиаторов, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям. Кроме того, болевые ощущения снижаются в результате уменьшения отека и экссудации, поскольку устраняется механическое раздражение ноцицепторов.

Клиническое обследование пациентов после завершения 10-дневного курса применения геля Холисал в домашних условиях показало, что у пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика в состоянии тканей пародонта, что может быть объяснено фармакологическим действием препарата Холисал.

Противовоспалительный эффект геля Холисал основан на блокаде циклооксигеназного пути воспаления. Это приводит к снижению уровня простагландинов, провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и других медиаторов. В результате этого достигаются противовоспалительный и обезболивающий эффекты. Снижение выброса простагландинов и провоспалительных цитокинов позволяет остановить воспалительную резорбцию костных структур пародонта и запустить процесс ремоделирования костной ткани [24, 25].

Салицилаты обладают также циклооксигеназо-независимыми эффектами, которые осуществляются через несколько механизмов, а именно: ингибирование окислительного взрыва нейтрофилов; удаление гидроксильных радикалов и хелатирование переходных металлов; снижение активности синтазы оксида азота; увеличение синтеза липоксинов и резолвинов; ингибирование активаторного белка-1, вовлеченного в регулирование экспрессии большого числа генов [26]. В результате этого

уменьшаются проявления оксидативного стресса, снижается выброс протеолитических ферментов, способствующих разрушению тканей при хроническом воспалении. За счет блокады синтеза лейкотриенов и других хемокинов салицилаты предотвращают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, а также ингибируют действие ядерного фактора NF- $\kappa$ B, который опосредует разрушение костной ткани [27, 28]. Эти механизмы обуславливают мощные противовоспалительные, антиоксидантные и цитопротекторные эффекты, способствуя разрешению воспаления в тканях пародонта.

Исследование показало, что применение геля Холисал в составе комплексной терапии способствовало полной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов с гингивитом. У пациентов с пародонтитом после завершения курса лечения произошло значительное снижение частоты выявления таких представителей анаэробной микрофлоры, как *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, ответственных за прогрессирование воспаления, деструкцию периодонтальной связки и костных структур пародонта, при этом остальные исследованные пародонтопатогены после лечения полностью отсутствовали.

Антимикробный эффект Холисала обусловлен наличием в составе препарата цеталкония хлорида, который относится к группе катионных сурфактантов. Важным свойством этого химического вещества является его способность к биоадгезии, что позволяет ему адсорбироваться на покрытой биопленкой поверхности зубов, оставаться в полости рта в течение длительного времени, сохраняя антимикробную активность. Он проявляет активность против всех возбудителей, обитающих в полости рта: бактерий, вирусов и грибов, что способствует его эффективности независимо от этиологического фактора воспаления.

Механизм антимикробного действия цеталкония хлорида основан на электростатическом взаимодействии с анионными группировками на мембранах бактериальных клеток, приводит к образованию мембранных пор, разрушению мембран и лизису бактерии [29].

## Заключение

Применение геля Холисал продемонстрировало выраженный обезболивающий эффект после однократного применения, а также противовоспалительную и антимикробную эффективность после 10-дневного курса комплексной консервативной терапии. За счет действия двух активных веществ гель Холисал позволяет значительно улучшить состояние пародонта. Активные компоненты с различными механизмами действия позволяют устранить пародонтопатогенную микрофлору и заблокировать выброс провоспалительных медиаторов, что способствует синергетической терапевтической эффективности у пациентов с пародонтитом.

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

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

## Литература / References

- World Health Organization. WHO; Geneva: 2022. Global oral health status report – towards universal health coverage for oral health by 2030. <https://www.who.int/team/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022>.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol* 2017;44:456–62. DOI: 10.1111/jcpe.12732
- Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K et al. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci World J* 2020;2020: 2146160. DOI: 10.1155/2020/2146160
- Rozier RG, Pahel BT. Patient- and population-reported outcomes in public health dentistry: Oral health-related quality of life. *Dent Clin North Am* 2008;52:345–65. DOI: 10.1016/j.cden.2007.12.002
- Moya-Villaescusa MJ, Sánchez-Pérez A, Esparza-Marín J et al. Periodontal Disease and Nonsurgical Periodontal Therapy on the OHRQoL of the Patient: A Pilot Study of Case Series. *Dent J (Basel)* 2023;11(4):94. DOI: 10.3390/dj11040094
- Bennadi D, Reddy CVK Oral health related quality of life. *J Int Soc Prev Community Dent* 2013;3(1):1–6. DOI: 10.4103/2231-0762.115700
- Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Front Immunol* 2020;(11):511. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00511
- Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:766944. DOI: 10.3389/fcimb.2021.766944
- Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000* 2015;69(1):255–73. DOI: 10.1111/prd.12105
- Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol* 2019;176(3):337–54. DOI: 10.1111/bph.14530
- Saliem SS, Bede SY, Cooper PR et al. Pathogenesis of periodontitis – A potential role for epithelial-mesenchymal transition. *Jpn Dent Sci Rev* 2022;58:268–78. DOI: 10.1016/j.jdsr.2022.09.001
- Червинец В.М., Червинец Ю.В., Леонтьева А.В. и др. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(1):45–51. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51
- Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Leont'eva A.V. et al. The microbiome of oral cavity patients with periodontitis, adhesive and biofilm forming properties. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021;66(1):45–51. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51 (in Russian).
- Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. Oral microbiology and immunology. Wiley-Blackwell, 2013.
- Рабинович И.М., Петрухина Н.Б., Ших Е.В. и др. Стоматологический гель Холисал на этапе консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2023;102(5):34–9. DOI: 10.17116/stomat202310205134
- Rabinovich I.M., Petrukhina N.B., Shikh E.V. et al. Dental gel Cholisal at the stage of conservative treatment of inflammatory periodontal diseases. *Stomatologiya*. 2023;102(5):34–9. DOI: 10.17116/stomat202310205134 (in Russian).
- Рабинович И.М., Снегирев М.В., Петрухина Н.Б. и др. Клиническая эффективность консервативного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением геля Холисал. *Стоматология*. 2024;103(2):24–31. DOI: 10.17116/stomat2024103021
- Rabinovich IM, Snegirev MV, Petrukhina NB et al. Dental gel Cholisal at the stage of conservative treatment of inflammatory periodontal diseases. *Stomatology*. 2024;103(2):24–31. DOI: 10.17116/stomat2024103021 (in Russian).
- Максимова О.П. Роль препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта. *Клиническая стоматология*. 2018;2(86):46–9. DOI: 10.37988/1811-153X\_2018\_2\_46
- Maksimova O.P. The role of the drug «Cholisal» in complex treatment of periodontal disease and oral mucosa. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2018;2(86):46–9. DOI: 10.37988/1811-153X\_2018\_2\_46 (in Russian).
- Крихели Н.И., Пустовойт Е.В., Дарсигова З.Т. Эффективность применения препарата Холисал в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта. *Стоматология*. 2022;101(6):98–102. DOI: 10.17116/stomat202210106198
- Krikheli N.I., Pustovoyt E.V., Darsigova Z.T. The effectiveness of the drug Cholisal in the complex treatment of oral mucosa and periodontal diseases. *Stomatologiya*. 2022;101(6):98–102. DOI: 10.17116/stomat202210106198 (in Russian).
- Величко Э.В., Васильев Ю.Л. Особенности выбора современных аппликационных адгезивных форм лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистых оболочек рта. *Клиническая стоматология*. 2022;25(4):64–72. DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_64
- Velichko E.V., Vasil'ev Yu.L. Euliarities of selection of modern adhesive medications for treatment of inflammatory periodontal and oral mucosa diseases. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2022;25(4):64–72. DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_64 (in Russian).
- Gegout PY, Stutz C, Huck O. Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2023;9(7):e17789. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17789
- Derman SHM, Lantwin EM, Barbe AG, Noack MJ. Does a pretreatment with a dentine hypersensitivity mouth-rinse compensate the pain caused by professional mechanical plaque removal? A single-blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021;25(5):3151–60. DOI: 10.1007/s00784-020-03643-4
- Gupta R, Kaur S, Parveen D, Kumar M. Comparative evaluation of efficacy of EMLA and needleless jet anesthesia in non-surgical periodontal therapy. *J Oral Biol Craniofac Res* 2018;8(2):118–21.
- Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А. и др. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;2:62–8. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16663
- Morozov A.M., Zhukov S.V., Belyak M.A. et al. About the possibilities of evaluating a pain syndrome using the most validated pain scales. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;2:62–8. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16663 (in Russian).
- Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Атрушкевич В.Г. и др. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология*. 2021;26(3):211–22. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222
- Orehkova L.Yu., Loboda E.S., Atrushkevich V.G. et al. Relevance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. *Parodontologiya*. 2021;26(3):211–22. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222 (in Russian)
- Reynolds MA, Prudencio A, Aichelmann-Reidy ME et al. Curr Drug Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-derived poly(anhydride-esters) in bone and periodontal regeneration. *Deliv* 2007;4(3):233–9. DOI: 10.2174/156720107781023866
- Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA et al. Antioxidant properties and associated mechanisms of salicylates. *Curr Med Chem* 2011;18(21):3252–64. DOI: 10.2174/092986711796391552
- Kotowska-Rodziewicz A., Zalewska A., Maciejczyk M. A Review of Pre-clinical and Clinical Studies in Support of the Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dentistry. *Med Sci Monit* 2023;29:e940635. DOI: 10.12659/MSM.940635
- Lingappan K. NF- $\kappa$ B in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol* 2018;(7): 81–6. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002
- Mao X, Auer DL, Buchalla W et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. PMID: 32513792

# ХОЛИСАЛ®

гель стоматологический

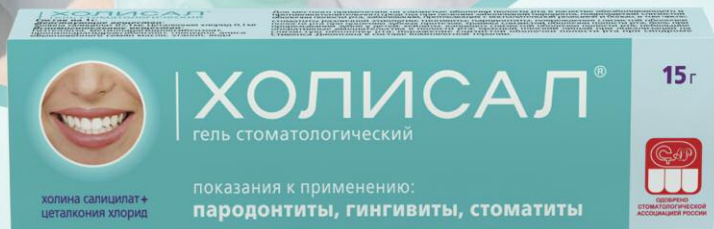
**ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ  
И ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

Комплексное действие  
против воспаления, боли  
и основных возбудителей\*  
заболеваний

**ОКАЗЫВАЕТ ПРЯМОЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ, ПОМОГАЯ СНИЖАТЬ  
СИМПТОМЫ ВОСПАЛЕНИЯ<sup>1</sup>**

**ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВ БОЛИ  
МОЖЕТ НАЧИНАТЬСЯ ЧЕРЕЗ  
2-3 МИНУТЫ И ДЛИТЬСЯ  
ДО 8 ЧАСОВ\*\***

**ПОМОГАЕТ БОРОТЬСЯ  
С ПРИЧИНАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
(БАКТЕРИЯМИ, ГРИБАМИ,  
ВИРУСАМИ)<sup>1</sup>**



\*Бактерии, грибы, вирусы.

\*\*Согласно инструкции по медицинскому применению анальгезирующее действие наступает через 2-3 минуты, при этом его продолжительность составляет 2-8 часов.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Холисал®.

РЕКЛАМА. ООО «Бауш Хелс», <https://bauschhealth.ru/> Холисал®, гель стоматологический, 10/15 г. РУ П № 012118/01 от 24.08.2010.

RUS-STO-SAC-SAC-11-2024-5378

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петрухина Наталья Борисовна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: petrukhina\_n\_b@staff.sechenov.ru  
ORCID: 0000-0003-3840-8127

**Снегирев Михаил Валентинович** – канд. мед. наук, ФГБУ НМИЦ ЦНИИСиЧЛХ. ORCID: 0000-0002-4758-2963

**Салтовец Мария Владимировна** – канд. мед. наук, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0673-2555

Поступила в редакцию: 12.11.2024

Поступила после рецензирования: 19.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Natalia B. Petrukhina** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petrukhina\_n\_b@staff.sechenov.ru ORCID: 0000-0003-3840-8127

**Mikhail V. Snegirev** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery. ORCID: 0000-0002-4758-2963

**Mariia V. Saltovets** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-0673-2555

Received: 12.11.2024

Revised: 19.11.2024

Accepted: 21.11.2024



Обзор и клинический случай

# Псевдоаневризма селезеночной артерии: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение

А.В. Семенов<sup>✉1,2</sup>, А.Л. Скугарев<sup>1</sup>, Г.Р. Сетдикова<sup>1</sup>, Е.А. Степанова<sup>1</sup>, М.А. Болдырев<sup>3</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>✉</sup>semenkov@inbox.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Псевдоаневризма селезеночной артерии (ПСА) – это редкая патология, имеющая большое клиническое значение. Аневризма селезеночной артерии является третьей по частоте встречаемости среди интраабдоминальных аневризм после аневризмы брюшной аорты и подвздошных артерий и составляет 60–70% от всех висцеральных аневризм. Хотя большинство аневризм селезеночной артерии бессимптомны и диагностируются случайно, ее разрыв как первое ее проявление встречается в 2–10% случаев и представляет собой фатальное осложнение. ПСА встречается гораздо реже, чем истинная аневризма, однако ее распространенность среди всех псевдоаневризм висцеральных ветвей достигает 27%; развивается чаще у мужчин, чем у женщин. Учитывая редкую встречаемость, которая часто сопровождается различной сопутствующей патологией, выбор вмешательства при псевдоаневризме, носящего в большинстве случаев безотлагательный характер, является трудной задачей. Хирургическое пособие в течение многих лет служило методом выбора. Однако за последнее десятилетие возросло количество эндоваскулярных вмешательств, проведенных у таких больных. Поскольку ПСА представляет собой редкое заболевание и большинство исследований являются ретроспективными и включают малое число пациентов, в настоящее время нет методов лечения с уровнем доказательности I. Среди возможных причин выделяют панкреатит, травму, послеоперационные осложнения и пептическую язву. В большинстве случаев их течение является бессимптомным, и они выявляются случайно при выполнении компьютерной или магнитно-резонансной томографии по поводу других заболеваний. ПСА практически всегда сопровождается клиническими проявлениями, среди которых наиболее часто встречаются боль в животе (29,5%), гематомезия и мелена (26,2%), гематомезис (14,8%). Вторичное кровоизлияние из псевдоаневризм, как правило, происходит в брюшную полость, а также в вирусного протока, прилежащие органы (желудок, кишку) или в полость сформировавшейся вокруг ложной аневризмы псевдокисты поджелудочной железы. Разрыв псевдоаневризм является жизнеугрожающим состоянием, требующим выполнения urgentного оперативного пособия. Кроме того, висцеральные псевдоаневризмы могут являться источником рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения, диагностика которого является сложной задачей для хирурга. Для диагностики на сегодняшний день успешно применяют как селективное ангиографическое исследование, так и метод ангиографии. Необходимо отметить, что несмотря на то, что эндоваскулярные методики в настоящее время являются «золотым стандартом» лечения висцеральных псевдоаневризм, отсутствуют четкие указания относительно тактики лечения, а также остается неясной роль открытых хирургических вмешательств при данной патологии, что требует их дальнейшего изучения.

**Цель.** Анализ клинических и инструментальных особенностей диагностики ПСА. Демонстрация клинического наблюдения редкого источника кровотечения в желудочно-кишечный тракт из ПСА.

**Материалы и методы.** Представлен краткий анализ литературы с демонстрацией собственного клинического наблюдения пациента с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями на фоне ПСА.

**Результаты.** Демонстрация варианта эффективного лечения рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения на фоне ПСА.

**Заключение.** Кровотечение из ПСА до сих пор остается сложным в плане диагностики и лечения клиническим случаем, требующим от клиницистов особой внимательности и осторожности. В случае несвоевременного распознавания ее осложнения могут иметь фатальные последствия.

**Ключевые слова:** псевдоаневризма селезеночной артерии, желудочно-кишечное кровотечение, опухоль поджелудочной железы.

**Для цитирования:** Семенов А.В., Скугарев А.Л., Сетдикова Г.Р., Степанова Е.А., Болдырев М.А. Псевдоаневризма селезеночной артерии: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 135–141. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00527

Review and Clinical Case

## Pseudoaneurysm of splenic artery: literature review and clinical case

Alexey V. Semenov<sup>✉1,2</sup>, Alexander L. Skugarev<sup>1</sup>, Galiya R. Setdikova<sup>1</sup>, Elena A. Stepanova<sup>1</sup>, Mikhail A. Boldyrev<sup>3</sup><sup>1</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>3</sup>Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia<sup>✉</sup>semenkov@inbox.ru

## Abstract

**Relevance.** Splenic artery pseudoaneurysm (SAP) is a rare pathology of great clinical significance. Splenic artery aneurysm is the third most common intraabdominal aneurysm after abdominal aortic and iliac artery aneurysms and accounts for 60-70% of all visceral aneurysms.

Although most splenic artery aneurysms are asymptomatic and are diagnosed incidentally, its rupture as its first manifestation occurs in 2-10% of cases and is a fatal complication. SAP is much less common than true aneurysm, but its prevalence among all visceral branch pseudoaneurysms reaches 27%; it develops more often in men than in women. Given its rare occurrence, which is often accompanied by various concomitant pathologies, the choice of pseudoaneurysm intervention, which is urgent in most cases, is a difficult task. Surgery has been the method of choice for many years. However, the number of endovascular interventions performed in such patients has increased over the last decade. Because SAP is a rare disease and most studies are retrospective, involving a small number of patients, there are currently no Level I evidence-based treatments. Possible causes include pancreatitis, trauma, postoperative complications and peptic ulcer. In most cases, their course is asymptomatic and they are detected incidentally by computed tomography or magnetic resonance imaging for other diseases. SAP are almost always accompanied by clinical manifestations, with abdominal pain (29.5%), hematochezia and melena (26.2%), and hematomesis (14.8%) being the most common. Secondary hemorrhage from pseudoaneurysms usually occurs in the abdominal cavity, as well as in the viment duct, adjacent organs (stomach, intestine) or in the cavity of pancreatic pseudocyst formed around a false aneurysm. Rupture of pseudoaneurysms is a life-threatening condition requiring urgent surgical intervention. Besides, visceral pseudoaneurysms may be the source of recurrent gastrointestinal bleeding, and their diagnosis is a difficult task for a surgeon. Currently, both selective angiographic examination and angiography are successfully used for diagnosis. It should be noted that despite the fact that endovascular techniques are currently the "gold standard" for treatment of visceral pseudoaneurysms, there are no clear guidelines regarding treatment tactics, and the role of open surgical interventions in this pathology remains unclear, which requires further study.

**Aim.** Analysis of clinical and instrumental features of diagnosis of SAP. Demonstration of clinical observation of a rare source of bleeding into the gastrointestinal tract from SAP.

**Materials and methods.** A brief review of the literature is presented with a demonstration of our own clinical observation of a patient with recurrent gastrointestinal bleeding against SAP.

**Results.** Demonstration of an option for effective treatment of recurrent gastrointestinal bleeding on the background of SAP.

**Conclusion.** Bleeding from SAP is still a difficult clinical case in terms of diagnosis and treatment, requiring special attention and vigilance from clinicians. In case of untimely recognition, its complications may have fatal consequences.

**Keywords:** splenic artery pseudoaneurysm, gastrointestinal bleeding, pancreatic tumor.

**For citation:** Semenov A.V., Skugarev A.L., Setdikova G.R., Stepanova E.A., Boldyrev M.A. Pseudoaneurysm of splenic artery: literature review and clinical case. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 135–141 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00527

## Введение

Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является грозным осложнением целого ряда заболеваний и синдромов и без соответствующего вмешательства может привести к гибели пациента. Основным тактическим моментом в лечении является достижение контроля источника кровотечения различными малоинвазивными способами либо с помощью традиционных открытых вмешательств. Однако в ряде случаев источник кровотечения остается неизвестным, несмотря на проведение всех стандартных диагностических процедур, что подвергает пациентов большому риску возобновления кровотечения. Выявление источника кровотечения в подобных ситуациях остается сложной клинической задачей, требующей мультидисциплинарного подхода и широкого кругозора специалистов.

Одним из необычных источников ЖКК являются аневризмы висцеральных артерий, в первую очередь селезеночной (АСА), реже – общей печеночной, гастродуоденальной и левой желудочной артерии [1, 2], будучи довольно редким явлением (менее 0,8%, АСА занимают до 0,01% в общей популяции) [3–5]. Единственной манифестацией висцеральных аневризм служит мелена либо (реже) гематемезис [6]. В целом истинные аневризмы протекают бессимптомно [7], являясь случайной находкой во время проведения рутинных исследований (компьютерной – КТ и магнитно-резонансной томографии – МРТ). В большинстве описанных случаев кровотечения атеросклеротический генез (в старшей возрастной группе), фибромышечная дисплазия и сегментарный артериальный медиолиз являются ведущими причинами формирования истинных аневризм [6, 8].

Еще реже встречаются так называемые ложные, или псевдоаневризмы, которые, однако, чаще, чем истинные, являются источником кровотечения [9].

Псевдоаневризма селезеночной артерии (ПСА) встречается чаще, чем псевдоаневризма любых других висцеральных артерий [3, 9, 10], что отчасти связано с ее анатомическими особенностями – локализацией либо вблизи паренхимы поджелудочной железы (ПЖ), либо в ее толще. В этом случае острый либо хронический воспалительный процесс в ПЖ способствует повреждению стенки артерии панкреатическими ферментами, что ведет к образованию псевдоаневризмы [11]. Альтернативный вариант развития ПСА – разрушение стенки артерии панкреатическими ферментами, содержащимися в псевдокистах ПЖ с последующим образованием fistулы [12].

Кроме этого, ПСА может формироваться в результате травмы, а также при системных воспалительных заболеваниях, например склеродермии (вследствие повреждения vasa vasorum и ишемии сосудистой стенки) [1, 2, 10, 13]. В дальнейшем ПСА может служить источником ЖКК, что является наиболее распространенной клинической манифестацией [13].

Нестандартной клинической ситуацией и самым редким источником ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (в среднем 1 на 1500 случаев [14]) является кровотечение из ПСА в панкреатический проток и далее через фатеров сосочек двенадцатиперстной кишки в ее просвет [15, 16]. Реже источником кровотечения служит желудочная артерия, печеночная артерия, чревный ствол, гастродуоденальная артерия [9], опухоль ПЖ [17–19], истинная АСА (довольно редко) [20–23], локальный участок повреждения ятрогенного генеза [24, 25] и т.д. Для описания данного состояния было предложено несколько терминов – вирсунгоррагия (Van Kemmel, 1969), гемовирсунгия, гемодуктальный панкреатит (Longmire, Rose, 1973), однако наиболее распространенным является термин hemosuccus pancreaticus (HP), предложенный Sandblom в 1970 г.



[14] Необходимо отметить, что кровотечение может также носить полостной (в свободную брюшную полость либо в сальниковую сумку) либо ретроперитонеальный (в ретропанкреатическую забрюшинную клетчатку) характер [14, 21, 26]. Кровотечению, как правило, предшествует боль по типу колики, иррадирующая в спину, что связано с повышением давления в панкреатическом протоке из-за активного поступления в него крови [14], после чего нарастает симптомокомплекс, характерный для тяжелого ЖКК, вплоть до гиповолемического геморрагического шока [14, 26]. НР имеет интермиттирующий характер, связанный с периодической окклюзией панкреатического протока (либо, реже, ампулы фатерова соска/области конfluence общего желчного протока и панкреатического протока) тромботическими массами и тампонадой источника кровотечения [14]. У пациентов относительно редко может наблюдаться повышение панкреатических (липаза и амилаза) и печеночных ферментов в крови [15] и транзиторная желтуха (из-за окклюзии тромботическими массами общего желчного протока) [9, 14, 16].

Инструментальная диагностика основывается на стандартных диагностических процедурах у пациентов с ЖКК – фиброэзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. Иногда возникает необходимость выполнения более сложных диагностических методов: КТ-ангиографии с чувствительностью до 96% [14, 27], МРТ (главное преимущество – отсутствие необходимости контрастного усиления, однако подходит не для всех пациентов ввиду сложности проведения самого исследования [13]) и ангиографии (целиакографии) [9, 14, 28]. Диагноз является очевидным при визуализации кровотечения из фатерова сосочка, но, учитывая интермиттирующий характер кровотечения, диагностическая ценность данной находки составляет лишь 30% [14, 29]. На НР может указывать наличие сгустков крови в 1 и 2 порции двенадцатиперстной кишки, а также выявление так называемого «сторожевого сгустка» [9, 30]. Визуализация аневризматического расширения селезеночной артерии (либо, реже, другой артерии), псевдокисты ПЖ при КТ либо МРТ вкупе с анамнезом острого или хронического панкреатита, возрастом (4–5-я декада жизни), полом (мужчины чаще женщин приблизительно в 5 раз) также могут оказаться полезными в дифференциальной диагностике НР [13, 14, 22, 27, 31].

УЗИ-доплерография может быть использована при диагностике НР с рядом ограничений (операторзависимая процедура, низкая эффективность при образованиях маленького размера, плохая визуализация селезеночной артерии ввиду возможного пневматоза кишки, атеросклероза и т.д.) [13, 14]. Несмотря на ценность вышеуказанных методов, «золотым стандартом» диагностики аневризм и кровотечения из них остается ангиография (чувствительность составляет 96%) [32], хотя связь аневризмы и панкреатического протока удается выявить не у всех пациентов [9].

В настоящее время не существует стандартизированного протокола лечения НР. Так как чаще всего этиоло-

гическим фактором кровотечения служит аррозия ПСА (реже – псевдоаневризмы других висцеральных артерий – чревной, левой желудочной), то первой ступенью лечения у гемодинамически стабильных пациентов является эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии с немедленным гемостазом 79–100% и общей эффективностью 67% [13, 14, 33]. К основным недостаткам метода относят возможность дистального смещения эмболов с развитием чаще всего инфаркта селезенки, риск реперфузии и рецидива кровотечения (в 12–20% случаев), а также невозможность выполнения эмболизации по техническим причинам [32, 34, 35]. Второй ступенью лечения (либо первой ступенью для гемодинамически нестабильных пациентов) является хирургическое вмешательство: традиционное либо лапароскопическое, заключающееся, в зависимости от ситуации, в хирургическом контроле кровотечения, резекции псевдокисты, дистальной резекции ПЖ либо (реже) панкреатодуоденальной резекции [14, 15, 33].

Редко, при невозможности лигирования, можно прибегнуть к лигированию селезеночной артерии и дренированию псевдокисты, однако риск рецидива в такой ситуации довольно высок [14]. В ряде случаев операция может нести определенные риски, в случае, например, кровотечения на фоне острого панкреатита. Эффективность хирургического лечения составляет 70–85%, однако летальность остается высокой и составляет от 10 до 50%, а риск рецидива кровотечения – от 0 до 5% [28]. При отсутствии своевременной диагностики и лечения риск смерти увеличивается до 90% [2, 36].

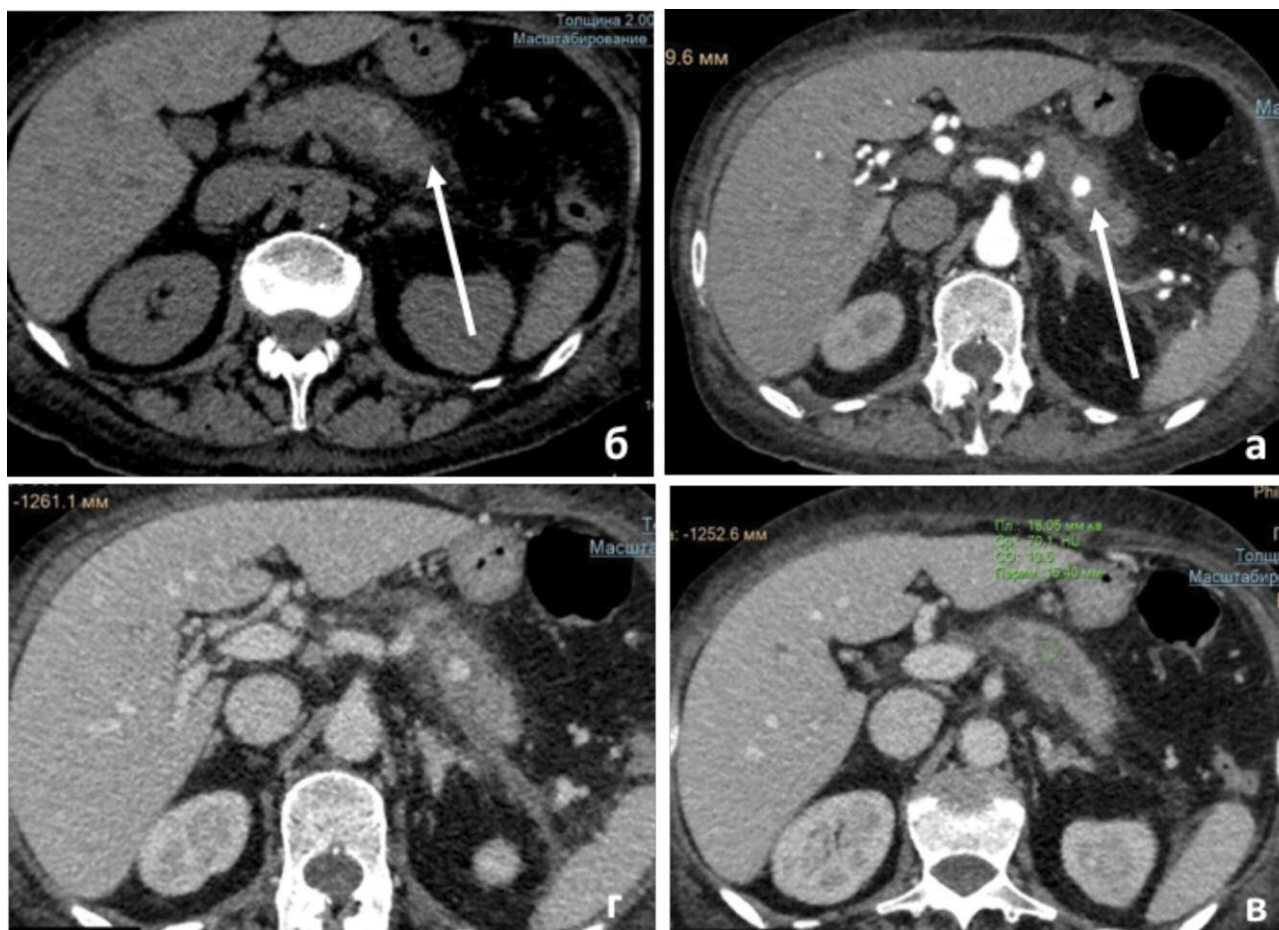
Таким образом, ввиду редкой встречаемости и, как следствие, ограниченного количества информации и публикаций (которые, как правило, представляют собой описание случая либо серию случаев) НР до сих пор остается сложным в плане диагностики и лечения клиническим случаем, требующим от клиницистов особой внимательности и настороженности. Очевидна необходимость в дальнейших исследованиях для создания единого алгоритма диагностики и лечения НР.

### Клиническое наблюдение

Женщина 62 лет поступила в хирургический стационар по месту жительства с клинической картиной ЖКК. При первичном обследовании выявлена анемия тяжелой степени тяжести, потребовавшая трансфузии компонентов крови. Эндоскопические признаки геморрагического гастрита. По данным МРТ-исследования: ПЖ увеличена в области тела и хвоста; на границе тела и хвоста определяется образование с неровными контурами неоднородной структуры 11×13 мм. Вирсунгов проток на этом уровне расширен и деформирован. После внутривенного контрастирования отмечено интенсивное неравномерное накопление контрастного вещества стенками выявленного образования. МР-картина интерпретирована как наличие внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (IPNM-карциномы) ПЖ. В связи с полученными данными, выявлением объемного образования хвоста ПЖ пациентка была пе-

Рис. 1. КТ-исследование органов брюшной полости с контрастным усилением: а – нативная фаза, аксиальный срез: видна негетогенная структура ПЖ, на границе тела и хвоста визуализируется небольшой очаг высокой плотности (около 70 HU); б – артериальная фаза, дистальнее выявленного при нативном сканировании очага высокой плотности, в толще паренхимы хвоста ПЖ мешотчатая АСА (стрелка); в, г – венозная фаза, в непосредственной близости от аневризмы визуализируется расширенный общий панкреатический проток и отмеченный при нативном исследовании очаг высокой рентгеновской плотности (плотности крови) – на рисунке промеры плотности.

Fig. 1. Contrast-enhanced abdominal CT. a – native phase, axial slice: the nonhomogeneous structure of the pancreas can be seen, a small high density focus (about 70 HU) on the borderline between the body and the tail is visible, b – arterial phase, a saccular splenic artery aneurysm deep in the pancreatic tail parenchyma distal to the high density focus detected on the native-phase image (arrow); c, d – venous phase, the dilated common pancreatic duct and the high density (blood density) focus reported when performing a native-phase scan can be seen in close proximity to the aneurysm – density measurements are provided in the figure.



реведена в онкологическое отделение хирургических методов лечения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». При дополнительном обследовании по данным эзофагогастродуоденоскопии в антральном отделе желудка определяются темно-вишневые ступки в небольшом количестве, выступающие из луковицы двенадцатиперстной кишки. Последняя не деформирована. Слизистая оболочка желудка бледная, бархатистая, дефектов слизистой оболочки не найдено. В постбульбарных отделах также выявлены темно-вишневые ступки крови. Слизистая двенадцатиперстной кишки бледная, бархатистая, дефектов слизистой оболочки не обнаружено.

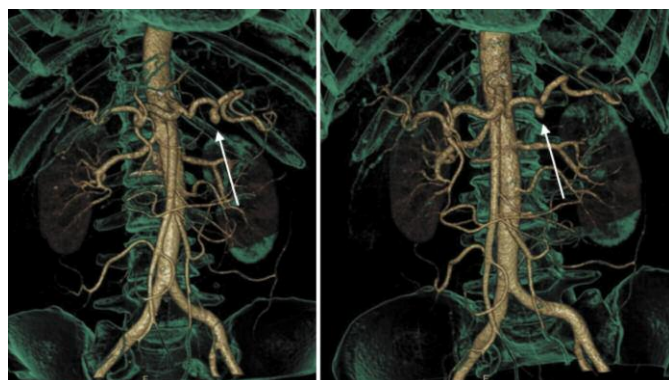
При видеодуоденоскопии в области устья большого дуоденального сосочка определяются небольшие фиксированные темно-вишневые ступки крови. Картина состоявшегося ЖКК из большого дуоденального сосочка. На момент осмотра данных в пользу продолжающегося кровотечения не выявлено.

При КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (рис. 1, 2): на границе тела и хвоста ПЖ визуализирован участок неоднородно пониженной плотности с нечеткими контурами размерами 16×23×18 мм, слабо негетогенно накапливающий контрастный препарат. Вирсунгов проток выражен неравномерно, заметно не расширен. Селезенка в размерах не увеличена, на уровне передне-верхних отделов визуализируются участки пониженной плотности с нечеткими контурами, без заметного накопления контрастного препарата. Выявлена АСА диаметром до 6 мм. Селезеночная вена не контрастируется (тромбоз).

Заключение: КТ-картину изменений ПЖ с наличием участков неоднородно пониженной плотности на границе тела и хвоста следует дифференцировать между проявлением панкреонекроза и опухолевым процессом с вовлечением селезеночной вены. Участки пониженной плотности в селезенке – вероятно, участки ин-

Рис. 2. Трехмерные реконструкции артериальной фазы. ПСА (белые стрелки).

Fig. 2. 3D reconstruction of arterial phase. Splenic artery pseudoaneurysm (white arrows).



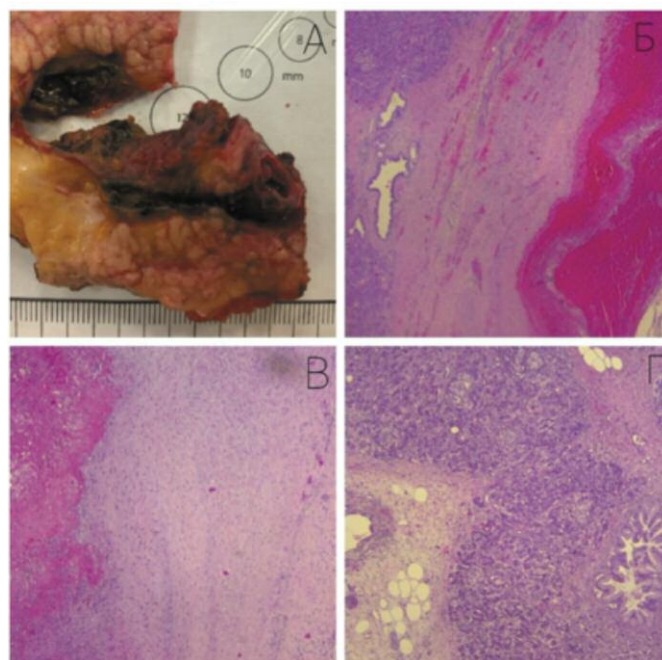
фаркта. АСА. Уровень онкомаркеров СА 19-9, РЭА – в пределах референсных значений. За период госпитализации в динамике отмечена клиническая картина рецидивирующих ЖКК. Лабораторно – анемия средней, тяжелой степени (гемоглобин в пределах 67–97 г/л) на фоне повторных гемотрансфузий. Учитывая клиническую картину рецидивирующего ЖКК с наличием в дифференциально-диагностическом ряду потенциально резектабельной опухоли хвоста ПЖ, принято решение от выполнения эмболизации отказаться в пользу радикального хирургического лечения.

Интраоперационно при ревизии выявлено наличие плотного инфильтрата парапанкреатической клетчатки с участками стеатонекроза, распространяющегося по ходу селезеночных сосудов. Аневризматическое расширение селезеночной артерии расположено в толще паренхимы хвоста ПЖ. Выполнено хирургическое вмешательство в объеме дистальной резекции ПЖ.

При макроскопическом исследовании полученного при оперативном вмешательстве материала – органокомплекс представлен телом и хвостом ПЖ с прилегающей селезенкой. Тело и хвост размером 5,0×4,0×3,0 см. Главный панкреатический проток диаметром 0,3 см, проходим. На разрезе железа дольчатая, желтоватого цвета, с очаговым липоматозом. На уровне хирургического края резекции ПЖ отмечается мешотчатое расширение селезеночной артерии до 1,5 см с прилежащим пристеночным тромбом (рис. 3, а.) На остальном протяжении артерия с многочисленными кровянистыми наложениями. Селезенка размером 10,0×7,0×2,0 см, на разрезе вишневого цвета, соскоба пульпы не дает. При микроскопическом исследовании стенка сосуда утолщена с нарушением архитектоники. Эндотелиальная выстилка на большем протяжении не просматривалась. В меди частично отсутствовали эластичные волокна и мембрана, с замещением их на соединительную ткань. В участках микротравм определялись скопления макрофагов, элементы хронического воспаления, гемосидерин. Пристеночный тромб с признаками организации. В окружающей ткани ПЖ признаки пери- и интралобулярного фиброза, очаги панкреатической интраэпителиальной неоплазии (Low-grade), липоматоз (рис. 3, б–г).

Рис. 3: а – макропрепарат – резецированный органокомплекс тело и хвост ПЖ, в области хирургического края резекции мешотчатое расширение селезеночной артерии; б – микропрепарат – стенка сосуда утолщена с нарушением архитектоники, эндотелиальная выстилка на большем протяжении не просматривалась, определяется пристеночный тромб с признаками организации; окраска гематоксилином и эозином; ув. 200; в – микропрепарат – средняя оболочка артерии с нарушением гистоархитектоники, частично отсутствовали эластичные волокна и мембрана с замещением их на соединительную ткань; окраска гематоксилином и эозином; ув. 400; г – микропрепарат – в ткани ПЖ признаки пери- и интралобулярного фиброза, очаги панкреатической интраэпителиальной неоплазии (Low-grade); окраска гематоксилином и эозином; ув. 200.

Fig. 3. A – gross specimen – the resected material consisting of the pancreatic body and tail, the saccular splenic artery dilation in the area of the surgical resection margin; B – slide – vessel wall thickening with abnormal architecture. Endothelial lining cannot be seen throughout much. A mural thrombus showing signs of organization is visible. Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification; C – slide – tunica media of the artery with abnormal histoarchitecture, with the partially lacking elastic fibers and membrane, substituted by connective tissue. Hematoxylin and eosin stain. 400x magnification; D – slide – signs of perilobular and intralobular fibrosis in the pancreatic tissue, pancreatic intraepithelial neoplasia foci (low-grade). Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification.



пителиальной неоплазии (Low-grade), липоматоз (рис. 3, б–г).

Послеоперационный период протекал без осложнений. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара на 7-е сутки после операции. В последующем рецидивов ЖКК не отмечалось.

## Обсуждение

От 1,2 до 7,5% из всех случаев острого панкреатита может реализоваться в развитие ПСА. ПСА практически всегда сопровождаются клиническими проявлениями, среди которых наиболее часто встречаются боль в животе (29,5%), гематокезия и мелена (26,2%), гематомезис (14,8%). Вторичное кровоизлияние из псевдоаневризм, как правило, происходит в брюшную полость, а также в вирсунгов проток, прилежащие органы (желудок, кишку) или в полость сформировавшейся вокруг ложной аневризмы псевдокисты ПЖ. Разрыв псевдо-

аневризм является жизнеугрожающим состоянием, требующим выполнения urgentного оперативного пособия.

В представленном наблюдении проведенный комплекс инструментальных исследований не обладал достаточной специфичностью для постановки окончательного диагноза до проведения оперативного вмешательства. По данным инструментальных методов обследования одним из дифференциальных диагнозов была резектабельная опухоль на границе тела и хвоста ПЖ. Согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России, у пациентов с раком ПЖ при резектабельности рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения с соблюдением онкологических принципов. Консервативное лечение показало свою неэффективность в связи с рецидивом ЖКК, поэтому хирургическое вмешательство было единственной опцией, позво-

ляющей не только ликвидировать источник кровотечения, но и поставить окончательный диагноз.

## Заключение

Кровотечение из ПСА до сих пор остается сложной в плане диагностики и лечения клинической ситуацией, требующей от клиницистов особой внимательности и настороженности. В случае несвоевременной диагностики ее осложнения могут иметь фатальные последствия. Поэтому даже случайная находка при плановом медицинском обследовании должна быть стимулом для обсуждения многопрофильной командой специалистов и выработки индивидуального плана активной хирургической тактики.

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

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

## Литература / References

- Tessier DJ, Stone WM, Fowl RJ. Clinical features and management of splenic artery pseudoaneurysm: case series and cumulative review of literature. *J Vasc Surg* 2003;38(5):969-74.
- Manoj K, Hatimi H, Kumar P et al. An innovative modification of sandwich embolization technique for simultaneous management of ruptured pseudoaneurysm of branch of splenic artery and hypersplenism syndrome. *Indian J Gastroenterol* 2015;34(2):178-81
- Sticco A, Aggarwal A, Shapiro M et al. A comparison of open and endovascular treatment strategies for the management of splenic artery aneurysms. *Vascular* 2016;24(5):487-91.
- Reed NR, Oderich GS, Manunga J et al. Feasibility of endovascular repair of splenic artery aneurysms using stent grafts. *J Vasc Surg* 2015;62(6):1504-10.
- Ayalon A, Wiesner RH, Perkins JD et al. Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. *Transplantation* 1988;(45):386-8.
- Sul HR, Lee HW, Kim JW et al. Endovascular management of hemosuccus pancreaticus, a rare case report of gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol* 2016;(16):5.
- Etienn ES, Pessaux P, Tuech JJ et al. Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding. A series of 9 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;(29):237-42.
- Patel R, Girgis M. Splenic artery pseudoaneurysm with hemosuccus pancreaticus requiring multimodal treatment. *J Vasc Surg* 2019;69(2):592-5.
- Sadhu S, Sarkar S, Verma R et al. Hemosuccus pancreaticus due to true splenic artery aneurysm: a rare cause of massive upper gastrointestinal bleeding. *J Surg Case Rep* 2010;(5):4.
- Schatz RA, Schabel S, Rockey DC. Idiopathic splenic artery pseudoaneurysm rupture as an uncommon cause of hemorrhagic shock. *J Invest High Impact Case Rep* 2015;3(2):1-5.
- Puri S, Nicholson AA, Breen DJ. Percutaneous thrombin injection for the treatment of a post-pancreatitis pseudoaneurysm. *Eur Radiol* 2003;13(Suppl.4):L79-L82.
- Kapoor S, Rao P, Pal S, Chattopadhyay TK. Hemosuccus pancreaticus: an uncommon cause of gastrointestinal hemorrhage. A case report. *J Pancreas* 2004;(5):373-6.
- Prette PR et al. Tratamento endovascular da hemorragia digestiva aguda por volumoso pseudoaneurisma esplênico: relato de caso e revisão da literatura. *J Vasc Brasileiro* 2018;17(3):234-42.
- Yu P, Gong J. Hemosuccus pancreaticus: A mini-review. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;(28):45-8.
- Mohan SC, Srinivasan S, Paul SPL et al. Hemosuccus pancreaticus due to a ruptured splenic artery pseudoaneurysm – diagnosis and endovascular management. *J Radiol Case Rep* 2020;14(5):7-15.
- Massani M, Brida A, Caratozzolo E et al. Hemosuccus Pancreaticus Due to Primary Splenic Artery Aneurysm: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *J Pancreas* 2009;10(1):48-52.
- Shinzeiki M, Hori Y, Fujino Y et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas presenting with hemosuccus pancreaticus: report of a case. *Surg Today* 2010;40(5):470-3.
- Shan YS, Sy ED, Tsai HM. Chronic hemosuccus pancreaticus: a rare complication of pancreatic microcystic adenoma successfully treated with Whipple's procedure. *Pancreas* 2000;(20):416-8.
- Kuruma S, Kamisawa T, Tu Y et al. Hemosuccus pancreaticus due to intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas. *Clin J Gastroenterol* 2009;(2):27-9.
- Wagner WH, Cossman DV, Treiman RL et al. Hemosuccus pancreaticus from intraductal rupture of a primary splenic artery aneurysm. *J Vasc Surg* 1994;(19):158-64.
- Han B, Song ZF, Sun B. Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;(11):479-88.
- Rammohan A, Palaniappan R, Ramaswami S et al. Hemosuccus pancreaticus: 15 year experience from a tertiary care GI bleed centre. *ISRN Radiol* 2013;p.191794.
- Morare NMT, Bosman C, Ogunrombi AB. Splenic artery aneurysm as a rare cause of an upper GIT bleed. *BMJ Case Rep* 2019;(12):e232383.
- Kim SS, Roberts RR, Nagy KK et al. Hemosuccus pancreaticus after penetrating trauma to the abdomen. *J Trauma* 2000;(49):948-50.
- Cheruvattath R. Hemosuccus pancreaticus after EUS-FNA of a pancreatic tail cyst. *Gastrointest Endosc* 2009;(70):817.
- Maheshwaran MU, Jeswanth S, Ramasamy S et al. Hemosuccus pancreaticus: 18-year experience from a tertiary care GI bleed centre in India. *HPB* 2016;(18).
- Hiltrop N, Vanhauwaert A, Palmers PJ et al. Hemosuccus pancreaticus caused by rupture of a splenic artery pseudoaneurysm complicating chronic alcoholic pancreatitis: an uncommon cause of gastrointestinal bleeding. *Acta Gastr Belg* 2015;78(4):427-30.
- Mandaliya R, Krevsky B, Sankineni A et al. Hemosuccus pancreaticus: a mysterious cause of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Res* 2014;(7):32-7.
- Peroux JL, Arput JP, Saint-Paul MC et al. Wirsungorrhagia complicating chronic pancreatitis associated with a neuroendocrine tumor of the pancreas. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;(18):1142-5.
- Koizumi J, Inoue S, Yonekawa H, Kunieda T. Hemosuccus pancreaticus: diagnosis with CT and MRI and treatment with transcatheter embolization. *Abdom Imaging* 2002;(27):77-81.
- Zuchelli T, Alsheik E, Bhandari B et al. A unique case of hematemesis in a 17-year-old female. *ACG Case Rep J* 2014;(1):151.
- Bergert H, Hinterseher I, Kersting S et al. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis. *Surgery* 2005;(137):323-8.
- Barge JU, Lopera JE. Vascular complications of pancreatitis: role of interventional therapy. *Korean J Radiol* 2012;13(Suppl.1):S45-S55.
- Gambiez LP, Ernst OJ, Merlier OA et al. Arterial embolization for bleeding pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1997;(132):1016-21.
- Pitton MB, Dappa E, Jungmann F et al. Visceral artery aneurysms: Incidence, management, and outcome analysis in a tertiary care center over one decade. *Eur Radiol* 2015;25(7):2004-14.

36. Sawicki M, Marlicz W, Czaplа N et al. Massive upper gastrointestinal bleeding from a splenic artery pseudoaneurysm caused by a penetrat-

ing gastric ulcer: case report and review of literature. *Pol J Radiol* 2015;(80):384-7.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Семенов Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, рук. онкологического отд-ния хирургических методов лечения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», проф. каф. онкологии радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081

**Скугарев Александр Львович** – врач-онколог онкологического отд-ния хирургических методов лечения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: skugarev90@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0522-3508

**Сетдикова Галия Равилевна** – рук. отд-ния морфологической диагностики отд. онкологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

**Степанова Елена Александровна** – д-р мед. наук, рук. отд. лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: stepanovamoniki@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9037-0034

**Болдырев Михаил Александрович** – ординатор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». E-mail: comex.ksb@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4048-3564

Поступила в редакцию: 10.10.2024

Поступила после рецензирования: 18.10.2024

Принята к публикации: 24.10.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alexey V. Semenov** – D. Sci. (Med.), Professor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081

**Alexander L. Skugarev** – oncologist, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: skugarev90@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0522-3508

**Galiya R. Setdikova** – department head, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

**Elena A. Stepanova** – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9037-0034

**Mikhail A. Boldyrev** – resident, Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs. E-mail: comex.ksb@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4048-3564

Received: 10.10.2024

Revised: 18.10.2024

Accepted: 24.10.2024



## Международная выставка-форум «MedTech Russia»

15–16 апреля 2025 года

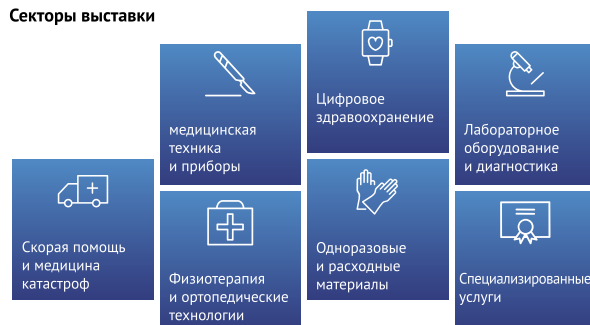
Москва, ВЦ Тимирязев, ул. Верхняя аллея, 8

Передовые разработки, инновационные решения и международное сотрудничество для будущего здравоохранения.

#### Основные темы

- Новейшие технологии в медоборудовании: цифровизация, телемедицина, ИИ в диагностике.
- Влияние качества расходников на лечение и безопасность пациентов.
- Современные инструменты для минимально инвазивных процедур (лапароскопия, эндоскопия).
- Новые анестезиологические аппараты и их роль в безопасности.
- Новые УЗИ-аппараты и обучение интерпретации результатов.
- Современные имплантаты и инструменты в травматологии и ортопедии.
- Технологии для диагностики глазных заболеваний: лазеры и имплантаты.
- Клинические испытания новых технологий и их внедрение.
- Стандарты качества и контроль безопасности медоборудования.
- Будущие тенденции: персонализированная медицина и инновации в оборудовании.

#### Секторы выставки



Организаторы Технический организатор



По вопросам участия в научной программе

Эл. почта:  
forum@medtechexpo.ru



# Местное применение препаратов серебра при раневой инфекции

А.Ф. Харазов<sup>✉1</sup>, И.В. Сергиенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>✉</sup>harazik@mail.ru

## Аннотация

В обзоре литературы рассмотрены основные причины развития раневой инфекции, основные классы препаратов для топического применения при раневом повреждении с высоким риском инфицирования. Представлены механизмы комплексного действия препаратов серебра при местном применении, рекомендации по использованию препаратов серебра в лечении ожогов, хронических ран различной этиологии с учетом протекания фаз раневого процесса. Изложены результаты имеющихся клинических исследований, посвященных возможностям применения препаратов серебра при раневом повреждении. Описаны преимущества сульфатиазола серебра в качестве топического агента при местном лечении раневых инфекций.

**Ключевые слова:** раневая инфекция, препараты серебра, сульфатиазол серебра.

**Для цитирования:** Харазов А.Ф., Сергиенко И.В. Местное применение препаратов серебра при раневой инфекции. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 142–148. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00528

## Local use of silver compounds in wound infection

Aleksey F. Kharazov<sup>✉1</sup>, Igor V. Sergienko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia  
<sup>✉</sup>harazik@mail.ru

## Abstract

The review discusses the main reasons for the wound infection development, main therapy strategies for topical use for wound damage with a high risk of infection. The mechanisms of the complex action of silver compounds during local use, recommendations on the use of silver compounds in the treatment of burns, chronic wounds of various etiologies are presented, taking into account the phases of the wound process. The results of existing clinical studies devoted to the possibilities of using silver compounds for wound damage are presented. The advantages of silver sulfatiazole as a topical agent with local treatment of wound infections are described.

**Key words:** wound infection, silver compounds, silver sulfatiazole.

**For citation:** Kharazov A.F., Sergienko I.V. Local use of silver compounds in wound infection. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 142–148 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00528

Повреждения кожи с угрозой раневого инфицирования являются одной из старейших и важнейших проблем современной медицины. Раневая инфекция остается самой распространенной в мире, и несмотря на достижения современной хирургии и антибиотикотерапии, растет число пациентов с гнойной инфекцией, возникающей в результате оперативных вмешательств. Это во многом связано с инфекционными осложнениями, обусловленными грамотрицательными микроорганизмами, а также с возбудителями, сформировавшими устойчивость к современным антимикробным препаратам.

## Основные причины инфицирования ран

Важной причиной повреждений кожи с высоким риском инфицирования остаются ожоги [1]. Это глобальная проблема здравоохранения со средней годовой частотой возникновения на уровне 5–10% и годовой смертностью более 300 тыс. человек [2, 3]. Ожоговые раны особенно уязвимы для инфекции, они являются независимым неиммунным фактором риска развития

инфекции в ране [4]. Такие последствия глубоких ожогов, как гиперплазия рубца, контрактуры конечностей и их нарушенные функции, в том числе инвалидизирующие, являются важными факторами, ухудшающими качество жизни пациентов [5].

Динамика раневого процесса достаточно сложна, в ее основе лежат запуск хемотаксиса, синтез внеклеточного матрикса и образование рубцовой ткани. При заживлении острых ран последовательно протекают процессы гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования. В зависимости от степени и глубины ожоговых ран местное лечение является либо основным способом, либо применяется с целью подготовки и улучшения приживаемости кожных аутоотрансплантатов. Основной целью консервативной терапии являются снижение уровня воспаления и создание предпосылок для заживления ран или улучшения их состояния перед операцией [6]. Инфицирование ожога значительно увеличивает время его заживления, что определяет важность правильного выбора перевязочного материала и наносимого на кожу препарата в зависимости от стадии ра-

невого процесса. Повязка должна быть проницаемой для раневого отделяемого, при этом не склеиваться с поверхностью раны и препятствовать ее контакту с окружающей средой. Необходимость санации раны в первую фазу раневого процесса сменяется задачами поддержки процессов эпителизации и грануляции [7]. Эпителизация – процесс миграции кератоцитов, который происходит со скоростью 1–2 мм/сут. Полная эпителизация раны наступает в течение 10–28 дней в зависимости от характера повреждения. Эпидермис служит защитным барьером для бактерий и предотвращает потерю воды. Бактерии, белковый экссудат из капилляров и некротические ткани значительно удлиняют эпителизацию. Длительная эпителизация приводит к более глубокому и длительному воспалительному процессу и тем самым способствует формированию грубого и гипертрофического рубца [8]. В идеальных условиях местное лечение ожогового повреждения должно препятствовать проникновению инфекции, уменьшить экссудацию, обеспечить дренаж, обезболить и создать условия для заживления раны [9, 10].

Существенной проблемой здравоохранения являются хронические раны с нарушенными причинами заживления, возникающие в том числе из-за нарушений артериального кровотока или венозного оттока, осложнений диабета, васкулитов, иммунодефицитных состояний [11]. Таким ранам свойственно появление очагов некроза вследствие нарушения местного кровоснабжения, отсутствие формирующейся грануляционной ткани и эпителия, что приводит к ускоренному инфицированию с появлением биопленок [12]. Появление биопленок определяется более чем у 1/2 пациентов с хроническими ранами, основными высеваемыми штаммами микроорганизмов в таких биопленках являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, реже такие анаэробы, как *Fingelodia*, *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus* [13]. Во многих случаях в ране присутствует смешанная микрофлора, включая грибковую [14]. Наиболее тяжелое течение характерно для хронических ран, обусловленных диабетической язвой нижних конечностей, пролежнями, трофическими венозными и артериальными язвами. Ведение таких пациентов исходно может включать хирургическое удаление некротизированных тканей, после чего дальнейшая тактика основывается на классических принципах лечения раневого поля с влажной средой, включая достижение оптимального дренирования, использование перевязочных материалов согласно стадиям раневого процесса, отказ от цитотоксических средств в пользу оптимальных антисептиков и других топических препаратов с доказанной эффективностью с их мягким транспортом в зоны повреждения [15, 16].

### Местные препараты для лечения ран

Перечень топических препаратов, применяемых при раневом поражении, включает антисептики (хлоргексидин, 3% раствор перекиси водорода и др.), противо-

микробные средства (препараты серебра), антибиотики для местного применения (неомицин, бацитрацин, гентамицин, нитрофуразон и др.), кортикостероиды, ферменты (трипсин, химотрипсин) и др. [17]. Среди них препараты серебра являются одними из наиболее эффективных топических антимикробных лекарственных средств [18]. Серебро в ионизированной форме оказывает антимикробное действие в условиях влажной раневой среды, воздействуя на клеточные мембраны, органеллы цитоплазмы и ДНК патогенных возбудителей. Антибактериальное действие катионов серебра на грамположительные микроорганизмы проявляется при их поглощении бактериальной клеткой с отрицательно заряженной цитоплазмой. В результате воздействия металлических катионов с пептидогликанами клеточной стенки бактерии блокируется перенос в цитоплазму кислорода, а модификация бислоя фосфолипидов приводит к выходу протонов через каналы мембраны в интерстиций, что приводит к активизации свободнорадикального окисления [19–21]. Гибель грамотрицательных бактерий при контакте с катионами серебра, по-видимому, обусловлена как нарушением транскрипции ДНК вследствие образования гидроксильных радикалов, так и прямым разрушающим эффектом при воздействии на мембраны, истощающим антиоксидантные возможности бактериальной клетки [22, 23]. Кроме того, ионы серебра связываются с основаниями ДНК бактериального патогена, в результате затрудняется репликация ДНК. Ионы серебра вступают в реакцию с патогенными бактериальными белками, инактивируя их, а также повреждают рецепторы бактерий, что приводит к продуцированию некорректных метаболитов [24–26]. Помимо противомикробного действия, препараты серебра имеют местный противовоспалительный эффект, предположительный механизм которого заключается в подавлении продукции фактора некроза опухоли и интерлейкина-12, запуске апоптоза клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины [27]. В дальнейшем этот эффект дополняется повышением концентрации эпителиального фактора роста, поддерживающим процессы регенерации на поверхности раны [28].

### Топическое применение препаратов серебра при раневой инфекции

К настоящему времени накоплен достаточный массив исследований, посвященный анализу эффективности препаратов серебра в различных ситуациях, связанных с раневыми повреждениями кожных покровов. В исследовании J. Verdú-Soriano и соавт. отмечено достоверное снижение бремени инфекционного заражения у пациентов с хроническими ранами через 14 сут на 85,1% при использовании препаратов серебра против 62,1% в группе контроля ( $p < 0,005$ ) [29]. К. Munter и соавт. продемонстрировали снижение площади раневого повреждения на 50% против 25% в группе контроля ( $p < 0,01$ ), отметив комфортную смену повязки с препаратом и эффективный контроль за отделяемым [30]. При син-

дроме диабетической стопы препараты серебра уменьшают средние сроки излечения, ускоряют процессы заживления глубоких повреждений, в целом уменьшают размеры язвенного дефекта ( $p=0,04$ ) и снижают частоту обострений ( $p=0,058$ ), в частности у пациентов, находящихся на терапии антибиотиками ( $p=0,02$ ) [31]. У пациентов с пролежнями препараты серебра несколько уменьшают среднее время заживления и площадь повреждений, а также являются более эффективными с экономической точки зрения, уменьшая число перевязок и объем перевязочного материала [32]. Особую роль играют препараты серебра у пациентов с исходно контаминированными повреждениями с высоким риском развития инфекционных осложнений – при венозных язвах и пролежнях голени [33, 34]. У таких пациентов содержащие серебро перевязочные материалы оказались эффективными не только для снижения тяжести инфекционной колонизации, но для снижения уровня болевых ощущений [35].

В настоящее время имеется ряд препаратов серебра для местного лечения инфицированных повреждений кожи вследствие ожогов и хронических ран, включая трофические язвы. Выбор безопасного, эффективного и удобного в использовании препарата повышает качество лечения и уменьшает болевые и дискомфортные ощущения у пациентов. Молекулы серебра в составе различных соединений включают в гели, кремы и мази для местного применения. Существует ряд составных препаратов, в которых помимо серебра имеются вещества из других антибактериальных классов. Как правило, среди соединений серебра наиболее часто используются сульфадиазин и сульфатиазол серебра, а также готовые повязки на основе ионов серебра или частиц наносеребра [36–44].

### Применение сульфатиазола серебра в рутинной практике

Сульфатиазол серебра (Аргосульфан®) обладает выраженным и активным действием против грамположительных и грамотрицательных бактерий раневой зоны, включая *P. aeruginosa* и *Escherichia coli*, клебсиелл, хламидий, клостридий и многих других классов микроорганизмов. Механизм действия препарата отличается от описанных выше эффектов ионов серебра – данное соединение является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, угнетает дигидроптероатсинтетазу, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробных клеток, что угнетает их рост и размножение [45, 46]. Имеющиеся в составе крема ионы серебра не только уменьшают риск сенсибилизирующего эффекта сульфаниламида, но и потенцируют антибактериальное действие сульфаниламида, ингибируя рост и размножение бактерий путем связывания с ДНК микробной клетки [47]. Постепенное высвобождение ионов серебра подавляет рост патогенной микрофлоры на протяжении длительного периода на-

хождения повязки на ране, что важно при высоком риске реинфекции госпитальными штаммами и является постоянным барьером на пути распространения инфекции. Благодаря тому, что компоненты препарата имеют различные механизмы действия, конечный бактериостатический эффект развивается быстрее и в несколько более полном объеме [48].

Препарат, содержащий сульфатиазол серебра, ускоряет заживление раны, может использоваться в открытых и закрытых повязках. Невысокая растворимость препарата в воде обеспечивает постоянную концентрацию препарата в раневом поле [45]. Гидрофильная основа противомикробного крема Аргосульфан®, имеющая оптимальный pH и содержащая большое количество воды, обеспечивает его увлажняющее действие и приводит к уменьшению сроков заживления ран. Минимальная резорбция препарата обуславливает практическое отсутствие токсического действия даже при нанесении на обширное раневое поле. Незначительная доля сульфатиазола серебра, поступившая в кровоток, ацетируется в печени и выводится мочой в виде неактивных метаболитов и частично в неизменном виде [49]. В связи с отсутствием системной абсорбции препарата допускается использование сульфатиазола серебра в сочетании с другими препаратами. Повязки с кремом Аргосульфан®, содержащие ионы серебра, не вызывают болевых ощущений при наложении на раневую поверхность, не присыхают к ране и легко удаляются с ее поверхности, хорошо проникают в некротизированную ткань и экссудат. Тканевый детрит, пропитанный препаратом, образует защитную прослойку, под которой происходят процессы грануляции и создание эпителиального слоя [8].

Важным свойством препарата с сульфатиазолом серебра является постепенное и равномерное освобождение катионов серебра, в отличие от таких препаратов, как нитрат или сульфаниламид серебра, которые быстро высвобождают ионы серебра при нанесении на рану, что увеличивает частоту неблагоприятных токсических последствий [50]. Показана эффективность сульфатиазола серебра при микробных поражениях кожи, в частности при пиодермиях. Средние сроки ремиссии у пациентов, получавших сульфатиазол серебра, были достоверно меньше, чем при использовании тетрациклиновой мази ( $8,7 \pm 0,9$  против  $13,1 \pm 2,7$  сут,  $p < 0,01$ ). Отсутствие под повязкой с сульфатиазолом серебра гипергрануляций в ране способствовало формированию негрубых подвижных слабопигментированных рубцов [51]. В другом сравнительном исследовании местного применения 2% крема сульфатиазола серебра и 0,1% гентамициновой мази у пациентов с микробной экземой к окончанию 1-й недели лечения грамположительные кокки в 2 раза реже высевались у пациентов 1-й группы [52]. Результаты исследования местной терапии ран при синдроме диабетической стопы также продемонстрировали высокую эффективность сульфатиазола серебра по сравнению с раствором хлоргексидина и водорастворимой антибактериальной мазью с



хлорамфениколом [53]. Данный препарат в комплексной терапии больных с длительно не заживающими ранами оказался высокоэффективным как на стадии формирования трофических язв, так и в период заполнения глубоких ран грануляционной тканью, что во многих случаях привело к самостоятельному заживлению их под повязкой [45]. Применение сульфатиазола серебра имеет и экономические преимущества. В частности, у пациентов с гнойными ранами мягких тканей различной этиологии сроки госпитализации при использовании сульфатиазола оказались в среднем на 30% меньше, чем при использовании аналогов [54].

В целом сульфатиазол серебра остается одним из постоянно востребованных препаратов в хирургической практике, являясь оптимальным средством по сравнению с менее эффективными коллоидными растворами и нитратами и одновременно более распространенным и экономически обоснованным средством по сравнению с перевязочными материалами с наночастицами серебра [55]. Препарат выпускается в форме 2% крема, что является самым высоким показателем по содержанию действующего вещества среди препаратов серебра. Препарат является оптимальной формой для транспорта серебра, особенно при частом применении. При местном нанесении проникает в рану на несколько миллиметров, практически не оказывая системного влияния. Показаниями для клинического использования являются не только острые инфицированные раны и ожоги различной степени и любой природы (термические, солнечные, химические, электрическим током, лучевые и т.д.), но и более сложные случаи: инфицированные пролежни, синдром диабетической стопы, от-

морожения, трофические язвы голени различного генеза (в том числе при хронической венозной недостаточности, облитерирующем эндартериите, нарушениях кровоснабжения при сахарном диабете, роже и т.д.), гнойные раны, мелкие бытовые травмы (порезы, ссадины), инфицированные дерматиты, импетиго, простой контактный дерматит, микробная экзема; стрептостафилодермия [55].

## Заключение

Таким образом, в целях местного лечения раневой инфекции препараты серебра занимают ключевые позиции, при этом сульфатиазол серебра имеет ряд преимуществ перед другими топическими препаратами серебра, удовлетворяя ряду свойств оптимального антимикробного средства для местного лечения ран. В частности, крем с 2% содержанием сульфатиазола серебра (Аргосульфан®) имеет противомикробную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, обладает высокой проникающей способностью, минимальной системной абсорбцией, редко вызывает резистентность благодаря многокомпонентному воздействию на структуры микроорганизмов, обладает высокой переносимостью, способствует заживлению раны без образования грубого рубца благодаря препятствованию воспалительным процессам. Таким образом, применение 2% крема сульфатиазола серебра может играть одну из ключевых ролей в современной тактике при лечении раневых инфекций.

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

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

## Литература / References

- Young AW, Dewey WS, King BT. Rehabilitation of Burn Injuries: An Update. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2019;30(1):111-32. DOI: 10.1016/j.pmr.2018.08.004
- Kuerban D, Maimaiti M, Chen Z. Effects and Safety of Different Silver Preparation in Burns Treatment: A Bayesian Network Meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 2023;22(2):298-306. DOI: 10.1177/15347346211004032
- Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns* 2011;37(7):1087-100. DOI: 10.1016/j.burns.2011.06.005
- Wyrzykowska M. Silver sulfathiazole in the treatment of burn wounds – case report. *Leczenie Ran* 2022;p.119-22. DOI: 10.5114/lr.2022.122551
- Адмакин А.Л. Ожоговые рубцы: особенности развития, диагностики и коррекции консервативными методами. *Клиническая медицина*. 2018;96(1):20-4.
- Admakin A.L. Burn scars: features of development, diagnosis and correction with conservative methods. *Clinical medicine*. 2018;96(1):20-4 (in Russian).
- Смирнов С.В., Жирикова Е.А., Сычевский М.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Неотложная медицинская помощь*. 2011;(1):32-5.
- Smirnov S.V., Zhirikova E.A., Sychevsky M.V. The use of biotechnologies in the treatment of burn wounds: problems and prospects (review of literature). *Emergency medical care*. 2011;(1):32-5 (in Russian).
- Falcone M, De Angelis B, Pea F et al. Challenges in the management of chronic wound infections. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;(26):140-7. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.05.010
- Образцова А.Е., Ноздреватых А.А. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;15(1). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3
- Obraztsova A.E., Nozdrevatykh A.A. Morphofunctional features of the reparative process during healing of the skin wounds, taking into account possible scar deformations (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2021;15(1). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3 (in Russian).
- Saffle JR, Davis B, Williams P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient Registry. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(3 Pt 1):219-32; discussion 288-9. DOI: 10.1097/00004630-199505000-00002
- Rowan MP, Cancio LC, Elster EA et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care* 2015;19(9):243. DOI: 10.1186/s13054-015-0961-2
- Плешков В.Г., Привольнев В.В., Голуб А.В. Лечение хронических ран. *Вестник Смоленской гос. мед. акад.* 2015;(2):58-65.
- Pleshkov V.G., Zhelnev V.V., Golub A.V. Treatment of chronic wounds. *Bulletin of the Smolensk State. Med. Acad.* 2015;(2):58-65 (in Russian).
- Wolcott RD, Hanson JD, Rees EJ et al. Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing. *Wound Repair Regen* 2016;24(1):163-74. DOI: 10.1111/wrr.12370
- James GA, Swogger E, Wolcott R et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):37-44. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x

14. Kalan L, Loesche M, Hodkinson BP et al. Redefining the Chronic-Wound Microbiome: Fungal Communities Are Prevalent, Dynamic, and Associated with Delayed Healing. *mBio* 2016;7(5). DOI: 10.1128/mBio.01058-16
15. Lawall H. Treatment of chronic wounds. *Vasa* 2012;41(6):396-409. DOI: 10.1024/0301-1526/a000230
16. Agren MS. Wound debridement optimisation. *J Wound Care* 2014;23(8):381. DOI: 10.12968/jowc.2014.23.8.381
17. Gunasekaran T, Nigusse T, Dhanaraju MD. Silver nanoparticles as real topical bullets for wound healing. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2011;3(4):82-96. DOI: 10.1016/j.jcws.2012.05.001
18. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;(2):131-8. Privolnev V.V., Zubareva N.A., Karakulina E.V. Local treatment of wound infection: antiseptics or antibiotics? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;(2):131-8 (in Russian).
19. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра. *Вестник Казанского технологического университета*. 2012;15(14):170-2. Bukina Yu.A., Sergeeva E.A. Antibacterial properties and the mechanism of the bactericidal effect of nanoparticles and silver ions. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2012;15(14):170-2 (in Russian).
20. Dibrov P, Dzioba J, Gosink KK, Hase CC. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag(+) in *Vibrio cholerae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2668-70. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2668-2670.2002
21. Kim JS, Kuk E, Yu KN et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* 2007;3(1):95-101. DOI: 10.1016/j.nano.2006.12.001
22. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology* 2005;16(10):2346-53. DOI: 10.1088/0957-4484/16/10/059
23. Nagy A, Harrison A, Sabbani S et al. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of silver ions and mechanism of antibacterial action. *Int J Nanomedicine* 2011;(6):1833-52. DOI: 10.2147/IJN.S24019
24. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003;27(2-3):341-53. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0
25. Elliott C. The effects of silver dressings on chronic and burns wound healing. *Br J Nurs* 2010;19(15):S32-36. DOI: 10.12968/bjon.2010.19.Sup5.77707
26. Kim KJ, Sung WS, Suh BK et al. Antifungal activity and mode of action of silver nanoparticles on *Candida albicans*. *Biomaterials* 2009;22(2):235-42. DOI: 10.1007/s10534-008-9159-2
27. Bhol KC, Schechter PJ. Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;2(6):1235-42. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06575.x
28. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis. *J Inflamm (Lond)* 2010;(7):13. DOI: 10.1186/1476-9255-7-13
29. Verdu Soriano J, Rueda Lopez J, Martinez Cuervo F, Soldevilla Agreda J. Effects of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. *J Wound Care* 2004;13(10):419,421. DOI: 10.12968/jowc.2004.13.10.26685
30. Munter KC, Beele H, Russell L et al. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *J Wound Car* 2006;15(5):199-206. DOI: 10.12968/jowc.2006.15.5.26909
31. Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J, Silver Dressing Study G. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007;24(3):280-8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02079.x
32. Chuangsuwanich A, Charnsanti O, Lohsirivat V et al. The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers. *J Med Assoc Thai* 2011;94(5):559-65.
33. Beele H, Meuleneire F, Nahuys M, Percival SL. A prospective randomised open label study to evaluate the potential of a new silver alginate/carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. *Int Wound J* 2010;7(4):262-70. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2010.00669.x
34. Jorgensen B, Price P, Andersen KE et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005;2(1):64-73. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2005.00084.x
35. Eberlein T, Haemmerle G, Signer M et al. Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds. *J Wound Care* 2012;21(1):12,14-6,18-20. DOI: 10.12968/jowc.2012.21.1.12
36. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007;33(2):139-48. DOI: 10.1016/j.burns.2006.06.010
37. Fraser JF, Cuttle L, Kempf M, Kimble RM. Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australasia. *ANZ J Surg* 2004;74(3):139-42. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2004.02916.x
38. Cho Lee AR, Leem H, Lee J, Park KC. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor. *Biomaterials* 2005;26(22):4670-6. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.041
39. Abe Y, Ueshige M, Takeuchi M et al. Cytotoxicity of antimicrobial tissue conditioners containing silver-zeolite. *Int J Prosthodont* 2003;16(2):141-4.
40. Атысов И.Н., Атысова М.Л. Местное лечение ожогов серебросодержащими препаратами. Сульфаргин – препарат выбора. *Хирургия*. 2011;(5):66-8. Atyasov I.N., Atyasova M.L. Local treatment of burns with silver-containing drugs. Sulfargin is the drug of choice. *Surgery*. 2011;(5):66-8 (in Russian).
41. Vasile BS, Birca AC, Musat MC, Holban AM. Wound Dressings Coated with Silver Nanoparticles and Essential Oils for The Management of Wound Infections. *Materials (Basel)* 2020;13(7). DOI: 10.3390/ma13071682
42. Stephen-Haynes J, Toner L. Assessment and management of wound infection: the role of silver. *Br J Community Nurs* 2007;12(3):S6,S8,S10-12. DOI: 10.12968/bjcn.2007.12.sup1.23045
43. Loo C, Lowery A, Halas N et al. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. *Nano Lett* 2005;5(4):709-11. DOI: 10.1021/nl050127s
44. Sumini M, Souza CR, Andrade GJS et al. Cellulose Hydrogel with Hyaluronic Acid and Silver Nanoparticles: Sustained-Release Formulation with Antibacterial Properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(5). DOI: 10.3390/antibiotics12050873
45. Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(3):101-6. Tretyakova E.I. Complex treatment of long-standing non-healing wounds of different etiologies. *Clinical dermatology and venereology*. 2013;11(3):101-6 (in Russian).
46. Родин А.В., Голуб А.В., Привольнев В.В. Топическое применение сульфатиазола серебра в лечении хронических ран. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(12):19-23. Rodin A.V., Golub A.V., Privolnev V.V. Topical use of silver sulfadiazole in the treatment of chronic wounds. *RMJ. Medical review*. 2018;(12):19-23 (in Russian).
47. Рыбаков А.А. Возможности применения наружных ранозаживляющих средств в хирургической практике. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019;(2):42-7. Rybakov A.A. The possibilities of applying external wound healing in surgical practice. *Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum*. 2019;(2):42-7 (in Russian).
48. Родин А.В., Привольнев В.В., Барсуков А.Н. Возможности применения сульфатиазола серебра для местного лечения раневой инфекции. *Амбулаторная хирургия*. 2018;(1-2):42-51. Rodin A.V., Privolnev V.V., Barsukov A.N. The possibilities of using silver sulfadiazole for local treatment of wound infection. *Outpatient surgery*. 2018;(1-2):42-51 (in Russian).
49. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;(4):51-9. Blatun L.A. Local drug wound treatment. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2011;(4):51-9 (in Russian).
50. Fox CL Jr, Modak SM. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5(6):582-8. DOI: 10.1128/AAC.5.6.582
51. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(1):75-80.

# Аргосульфан®

BAUSCH+LOMB



## Аргосульфан® – для лечения ран



Аргосульфан® – ранозаживляющее средство двойного действия  
для всей семьи<sup>1\*</sup>



Двойное действие –  
противомикробное  
и ранозаживляющее<sup>1</sup>



Содержит  
ионы серебра<sup>1</sup>



Способствует заживлению  
без образования грубого  
рубца<sup>2</sup>

РЕКЛАМА. ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115093, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Даниловский, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, помещ. 1Н. [www.bauschhealth.ru](http://www.bauschhealth.ru).

\* Применяется с 2-х месяцев.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аргосульфан® РУ П N014888/01 от 24.04.2009.

<sup>2</sup> Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. Клиническая дерматология и венерология №3, 2013. RUS-DRM-ARG-ARG-09-2024-5292.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- Samtsov A.V., Telichko I.N., Statsenko A.V., Khairutdinov V.R. The use of external products containing silver compounds in therapy with pyoderma patients. *Bulletin of Dermatology and Venerology*. 2014;(1):75-80 (in Russian).
52. Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Платонова А.Н. Микробная экзема: современные возможности топической терапии с использованием сульфатаиозола серебра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(1):111-21.  
Bakulev A.L., Kravchenya S.S., Platonova A.N. Microbial eczema: Modern possibilities of topical therapy using silver sulfatiazole. *Bulletin of dermatology and venerology*. 2015;(1):111-21 (in Russian).
53. Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В., Прохоренко А.В., Жарков А.В. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойнонекротическими формами синдрома диабетической стопы. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2010;(59):42-8.  
Zinoviev E.V., Bartashevich E.V., Prokhorenko A.V., Zharkov A.V. The use of silver-containing creams and wound coating as a way to improve the system of local treatment of RAS in patients with purobonecrotic forms of diabetic foot syndrome. *Bulletin of Novgorod State University*. 2010;59:42-8 (in Russian).
54. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Безбородов А.И. и др. Применение сульфатаиозола серебра в комплексном лечении гнойных ран. *РМЖ*. 2017;(28):2039-42.  
Katorkin S.E., Bystrov S.A., Bezoborodov A.I. et al. The use of silver sulfatiazole in the complex treatment of purulent wounds. *RMJ*. 2017;(28):2039-42 (in Russian).
55. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015;14(3):85-91.  
Privolnev V.V., Zabrosayev V.S., Danilenkov N.V. Silver preparations in local treatment of infected wounds. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2015;14(3):85-91 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Харазов Алексей Феликсович** – канд. мед. наук, доц., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина»». E-mail: harazik@mail.ru

**Сергиенко Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. лаб. фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», дир. Национального общества по изучению атеросклероза

Поступила в редакцию: 05.11.2024

Поступила после рецензирования: 12.11.2024

Принята к публикации: 14.11.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Aleksey F. Kharazov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: harazik@mail.ru

**Igor V. Sergienko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Received: 05.11.2024

Revised: 12.11.2024

Accepted: 14.11.2024



Клинический случай

# Клиническое наблюдение мультисистемного поражения органов, обусловленного мутацией *HNF1B*

Л.Ю. Попова<sup>1</sup>, Г.Д. Алеманова<sup>1</sup>, А.А. Альбакасова<sup>1</sup>, А.И. Шишкина<sup>2</sup>, Л.М. Аллахвердиев<sup>✉1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия;<sup>2</sup>ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», Оренбург, Россия

✉loy250d@yandex.ru

## Аннотация

В последние годы все больше исследований направлено на изучение генетических поломок в ДНК людей, сопровождающихся мультисистемностью поражения и специфичностью клинической картины у членов одной семьи, что позволяет рассматривать симптомокомплекс, ассоциированный с мутациями в гене *HNF1B*, как *HNF1B*-ассоциированное заболевание. Мутации гена ядерного фактора гепатоцитов 1β (*HNF-1β*) включают в себя поликистоз почек, сахарный диабет, аномалии половой системы, а также нарушения в развитии нервной, пищеварительной и эндокринной системы. Особенность данных нарушений характеризуется отсутствием семейного анамнеза и патогномичных симптомов, которые указывали бы на мутацию. В статье описан клинический случай пациента К. 4 мес с диагнозом «врожденная кистозная дисплазия почек» с сопутствующим поражением желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Для подтверждения генетического заболевания пациенту было проведено секвенирование ДНК, показавшее замену нуклеотидной последовательности в гене *HNF1B*.

**Ключевые слова:** мультисистемность, ген *HNF1B*, поликистоз почек, сахарный диабет.**Для цитирования:** Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Альбакасова А.А., Шишкина А.И., Аллахвердиев Л.М. Клиническое наблюдение мультисистемного поражения органов, обусловленного мутацией *HNF1B*. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 149–153.

DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00529

## Clinical Case

# Clinical observation of multisystem organ damage caused by *HNF1B* mutation

Larisa Yu. Popova<sup>1</sup>, Galina D. Alemanova<sup>1</sup>, Akmer A. Albakasova<sup>1</sup>, Anastasia I. Shishkina<sup>2</sup>,  
Loyman M. Allahverdiev<sup>✉1</sup><sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia

✉loy250d@yandex.ru

## Abstract

In recent years, an increasing amount of research has focused on genetic breaks in human DNA accompanied by multisystemic lesions. Such is hepatocyte nuclear factor 1β (*HNF1B*) mutations, including polycystic kidney disease, diabetes mellitus, abnormalities of the sexual system, as well as disorders in the development of the nervous, digestive and endocrine systems. The peculiarity of these disorders is considered to be the absence of family history and pathognomonic symptoms that would indicate the mutation. The article describes the clinical case of patient K., 4 months old, diagnosed with congenital cystic renal dysplasia with associated gastrointestinal and endocrine lesions. To confirm the genetic disease, the patient underwent DNA sequencing, which showed a nucleotide sequence substitution in the *HNF1B* gene.

**Keywords:** multisystemic, *HNF1B* gene, polycystic kidney disease, diabetes mellitus.**For citation:** Popova L.Yu., Alemanova G.D., Albakasova A.A., Shishkina A.I., Allahverdiev L.M. Clinical observation of multisystem organ damage caused by *HNF1B* mutation. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 149–153 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00529

## Введение

В последние годы довольно часто встречаются врожденные заболевания среди новорожденных и детей. При этом мультисистемность поражения органов, не связанных между собой, порой приводит врачей к затруднениям в диагностике и назначении патогенетического лечения. Одной из причин заболевания являются мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов 1β (*HNF-1β*), который играет решающую роль в процессе онтогенеза. Частота встречаемости мутаций до сих пор остается не

до конца изученной, но с момента первого описания до настоящего времени известно около 230 различных вариантов *HNF1B*, что подтверждает гетерогенность клинических проявлений. Отсутствие семейного анамнеза и патогномичных проявлений приводит к запоздлой диагностике.

Ядерный фактор гепатоцитов был впервые идентифицирован в 1980-х годах и назван *HNF1* (hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B, TCF2) [1]. *HNF-1β* – транскрипционный фактор, расположенный в хромосоме

17q12 и кодирующий ядерный фактор гепатоцитов 1 $\beta$ , гомеодоменсодержащее семейство факторов транскрипции [1, 2]. Кодируемый HNF-1 $\beta$  белок имеет три функциональных домена, необходимых для димеризации, связывания ДНК и трансактивации [3, 4]. Заболевания, которые ассоциированы с мутациями в гене *HNF1B*, наследуются по аутосомно-доминантному типу, но при этом патогенные варианты составляют до 50% случаев, что объясняет отсутствие семейного анамнеза [1, 5]. Мутации, приводящие к мультисистемности поражения, могут быть в виде миссенс-, нонсенс-мутаций, а также мутаций с или без сдвига рамки считывания [2]. Однако в 50% случаев идентифицируется полная делеция гена [3]. На сегодняшний день не было продемонстрировано четкой корреляции между типом или положением патогенного варианта в пределах *HNF1B* и возникновением определенных клинических признаков. Причины фенотипической вариации остаются плохо изученными и могут отражать функциональные эффекты различных генных аномалий на самых ранних стадиях развития. *HNF1B* экспрессируется во многих органах, преимущественно в печени, почках, половой системе, поджелудочной железе, нервной системе, что и объясняет полиморфизм поражения [1, 2]. Экспрессия фенотипа может значительно отличаться в одной семье с мутацией в данном гене.

Дефект гена *HNF1B* изначально ассоциировался преимущественно с диабетом и почечными кистами. Однако современные исследования показывают, что спектр поражений, связанных с этим генетическим дефектом, значительно шире и затрагивает множество органов и систем, в первую очередь мочеполовую, эндокринную и пищеварительную систему.

Структурные аномалии почек – одно из ключевых клинических проявлений нефропатии *HNF1B*, вызванные микроделециями в локусе 17q12. Исследования гибридизации *in situ* с использованием образцов тканей человека показали, что мРНК *HNF1B* высоко экспрессируется в собирательных трубочках плода, при более низких уровнях – в мезенхиме метанефрия. Отсутствие экспрессии *HNF1B* в мочеточниках может привести к аномальному разветвлению его зачатка и неспособности окружающих мезенхимальных клеток трансформироваться в эпителий, что является ключевым этапом раннего нефрогенеза [1]. Это было доказано учеными, проводившими исследования на животных с моделью дефицита HNF1, которое привело к развитию поликистоза почек. Этот фенотип связан с заметным снижением транскрипционной активации генов кистозной болезни *Umod*, *Pkhd1* и *Pkd2*, содержащих элементы ДНК, с которыми обычно связывается *HNF1B* [3]. Также наблюдается образование аномальных нефронов, характеризующихся наличием клубочков с расширенным пространством Боумена, непосредственно соединенных с собирательными протоками примитивными канальцами из-за отсутствия проксимальных и дистальных извитых канальцев и петли Генле [6].

Нефропатия проявляется чаще всего кистозными изменениями. В среднем «кистозная болезнь» встречается в 73% случаев. Кисты обычно небольшого размера, часто возникают в корковом веществе почек, и их количество со временем не увеличивается. Почки сохраняют свой контур, размеры почек остаются неизменными или увеличиваются незначительно, появляется несколько кист, как правило, не более 5, локализованных чаще всего в области клубочков [7]. При этом корреляции между развитием кист и функцией почек не было обнаружено. Некоторые варианты патологии можно диагностировать с помощью ультразвукового исследования после 17-й недели беременности в виде изолированной двусторонней гиперэхогенности почек нормального или увеличенного размера [1]. Также сообщалось о других заболеваниях со стороны мочевой системы в виде мочекаменной болезни, гидронефроза, семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии [1], гипоплазии или агенезии почек [1, 3], подковообразной почки [1], почечного интерстициального фиброза, олигомеганефронии [3] и др., в конечном итоге приводящих к хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, гетерозиготные делеции *HNF1B* были связаны с синдромом «сливового живота», характеризующимся дефицитом или отсутствием мускулатуры брюшной стенки, расширением мочевыводящих путей и двусторонним неопущением яичек [3].

*HNF1B* играет ключевую роль в раннем развитии и дифференцировке поджелудочной железы, влияя на активацию *HNF4A* и *SLC2A2* и тем самым изменяя как эндокринную, так и экзокринную составляющую [8]. Мутации в этом гене приводят к гипоплазии тела и хвоста, что характеризуется тяжелой ацинарной недостаточностью, проявляющейся снижением уровня фекальной эластазы. Кроме того, наблюдается дезорганизация островков Лангерганса с развитием сахарного диабета по типу MODY5 [1, 3]. MODY – аутосомно-доминантная форма сахарного диабета, развивающаяся в возрасте до 25 лет. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) выявляются уменьшение структуры поджелудочной железы, гипо- или атрофия головки и хвоста поджелудочной железы [8]. При этом надо отметить, что терапия препаратами сульфонилмочевины будет неэффективна, так как у таких пациентов наблюдается к ним резистентность [1, 8].

Первоначально дефект гена *HNF1B* ассоциировался с патологией почек и поджелудочной железы, и часто нарушения со стороны печени игнорировались. Однако появление исследований, в которых доказано наличие изменений печени, требует проведения обязательной оценки ее морфологии и функции. Основные изменения касаются печеночных ферментов (аспартатамино-трансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) в виде незначительного их повышения и развития холестаза [1, 9].

Аномалии половой системы встречаются примерно у 40% пациенток и проявляются синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера [1, 8], а также врожден-

ными пороками развития, в основе которых лежит агенезия мюллеровых протоков. Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера включает в себя аплазию матки, шейки матки и верхней части влагалища, что приводит к первичной аменорее, бесплодию. Примечательно, что патогенные варианты *HNF1B* были обнаружены у 18% пациенток со структурными изменениями как в почках, так и в матке, но не были обнаружены при изолированных пороках развития матки. Также сообщалось о аномалиях у мальчиков в виде опущения яичек, гипоплазии предстательной железы, крипторхизме, гипоспадии, кисты придатков яичка, агенезии семявыносящих протоков [1, 8]. При этом изолированно данные патологии не встречаются.

Все больше подтверждается, что мутации в гене *HNF1B* связаны также с нарушением развития нервной системы, проявляющимся расстройствами аутистического спектра [1], задержкой развития [10], судорожными приступами [1, 10], макроцефалией, структурными аномалиями головного мозга, шизофренией [10].

Также стоит отметить, что у части пациентов был диагностирован первичный гиперпаратиреоз [1], при этом дополнительно наблюдалась гипомагниемия [4, 5]. Магний является важным кофактором для рецептора, чувствительного к кальцию, который инициирует высвобождение паратиреоидного гормона.

Кроме того, имеются данные, что мутации в гене *HNF1B* приводят к атрезии двенадцатиперстной кишки [9], атрезии пищевода [1, 9], врожденной диафрагмальной грыже [9].

### Клиническое наблюдение

Пациент К. 4 мес поступил в педиатрическое отделение 07.05.2024 с жалобами на обильное срыгивание, после которого ребенок «замер»: мать отмечала остановку дыхания и цианоз, после перевода в вертикальное положение дыхание восстановилось. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в ГАУЗ «Областная детская клиническая больница». Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от четвертой беременности, протекавшей на фоне токсикоза, острой респираторной вирусной инфекции в I триместре. Первый скрининг показал задержку развития плода, второй – врожденный порок развития в виде межпредсердного сращения, третий скрининг – задержку развития плода, врожденный порок развития, межпредсердное сращение. Беременная была консультирована с федеральным центром, роды были самостоятельными в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», ребенок родился массой 1678 г, ростом 41 см.

В неонатальном периоде ребенок консультирован нефрологом, поставлен диагноз: «Врожденная кистозная дисплазия правой и левой почек. ХБП 3А, тотальная форма дисплазии, гипопластический вариант; синдром Поттера I?» Наследственностьотягощена: у матери бронхиальная астма и гипертоническая болезнь, у

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациента  
Table 1. Results of the patient's laboratory tests

Параметр	Результат	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	83	115–165
Гематокрит, %	22,9	35,0–55,0
Эритроциты	$2,16 \times 10^{12}/л$	$3,50–5,50 \times 10^{12}/л$
Тромбоциты	$216 \times 10^9/л$	$100–400 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$3,2 \times 10^9/л$	$3,5–10,0 \times 10^9/л$
Нейтрофилы, %	23	35–80
Лимфоциты, %	69	15–50
Моноциты, %	2	2,0–10
Базофилы, %	1	0–5
Плазматические клетки, %	2	0
Эозинофилы, %	3	0–5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	30	10–15

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований пациента  
Table 2. Results of the patient's laboratory tests

Параметр	Результат	Референсные значения
Общий белок, г/л	47,5	44,0–66,0
Альбумины, г/л	31,8	35,0–52,0
Общий билирубин, мкмоль/л	25,2	3,4–17,0
Мочевина, ммоль/л	4,3	1,8–6,0
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	111,5	0,0–82,0
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	60,8	0,0–56,0
Креатинин, мкмоль/л	68,8	15,0–37,0
Глюкоза, ммоль/л	5,0	4,1–7,0
Калий, ммоль/л	4,8	3,8–5,5
Натрий, ммоль/л	140,9	135,0–155,0
Хлор, ммоль/л	109,4	95,0–110,0
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	450,1	0,0–975,0
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	800,5	0,0–727,0
С-реактивный белок, мг/л	69,7	0,0–6,0

сисба бабушки по линии матери – гипертоническая болезнь, у сисба отца – ХБП, умер в возрасте 25 лет.

Объективно при поступлении: общее состояние тяжелой степени за счет анемического синдрома, неврологической незрелости, синдрома срыгивания и рвоты, белково-энергетической недостаточности 2-й степени, ХБП. Находится на респираторной поддержке через лицевую маску потоком 2 л/мин, показатели сатурации удерживает. Сознание ясное. Фенотипически признаки незрелости. Телосложение пропорциональное, астеническое. Кожные покровы нормальной влажности, умеренно бледные, мраморные при беспокойстве. Види-

Таблица 3. Газы крови  
Table 3. Blood gases

Параметр	Результат
FO <sub>2</sub> (l)	21,0
pH	7,367
pCO <sub>2</sub>	44,6 мм рт. ст.
pO <sub>2</sub>	42,3 мм рт. ст.
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P,st)	24,3 ммоль/л
SBE	0,3 ммоль/л
ctHb	81 г/л
sO <sub>2</sub>	76,6%
FO <sub>2</sub> Hb	75,5%
FMetHb	0,9%
FHHb	23,1%
FHbF	46%
ctO <sub>2</sub> , с	8,6 ммоль/л
p50, с	27,55 мм рт. ст.
cK <sup>+</sup>	4,6 ммоль/л
cNa <sup>+</sup>	138 ммоль/л
cCa <sup>++</sup>	1,34 ммоль/л
cCl <sup>-</sup>	122 ммоль/л
cLac	1,6 ммоль/л
cGlu	7,9 ммоль/л
ctBil	18 мкмоль/л
Hct, с	25,2%
mOsm, с	283,7 ммоль/кг

мые слизистые чистые, розовые, влажные. Подкожная клетчатка развита слабо. Тургор мягких тканей достаточный. Склеры обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечный тонус снижен. Костная система визуально без деформаций. Большой родничок открыт, размерами 2×2 см, не западает, не напряжен. Суставы не изменены. Дыхание через нос свободно. Грудная клетка без деформации, равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно звук ясный легочный, по всем полям, с двух сторон. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Пульс на крупных периферических артериях симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 130 уд/мин. Верхушечный толчок нормальный. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке. Язык чистый, влажный. Зев симметричный, спокоен. Живот вздут, в акте дыхания участвует равномерно, безболезненный во всех отделах. Печень +2 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Мочеиспускание нормальное, безболезненное.

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования (результаты общего клинического анализа, биохимического анализа крови, газы крови отражены в табл. 1–3).

Рентгеноконтрастное исследование желудочно-ки-

шечного тракта: на рентгеноскопии пищевода и брюшной полости с барием пищевод свободно проходим для взвеси. Желудок каскадной формы. При положении с возвышенным ножным концом заброса контраста из желудка в пищевод не определяется. Начальная эвакуация из желудка в двенадцатиперстную кишку не замедлена. Через 2 ч контраст в тонкой кишке, через 6 ч – в толстой кишке. Через 12 ч контраста в петлях толстой кишки не отмечается. Отмечаются дополнительные петли толстой кишки.

Фиброгастроуденоскопия: признаки дистального эрозивного эзофагита степени А. Признаки гастрита с острыми эрозиями. Признаки дуоденита.

При биопсии слизистой кардио-эзофагеального перехода антрального отдела быстрым уреазным тестом обнаружен *Helicobacter pylori*.

УЗИ головного мозга: постгипоксические изменения в перивентрикулярной области.

УЗИ почек и надпочечников: дисплазия почек. В паренхиме с обеих сторон множественные кисты по 1,5–3,5 мм. Справа более крупная киста 7×7,6 мм.

УЗИ органов брюшной полости: в желудке через 30 мин после кормления 30 мл и обильного срыгивания определяется 35 мл содержимого. Пилорический отдел: длина 8 мм, диаметр 8 мм, стенка 2,5 мм, просвет до 5 мм, эвакуации нет. Двенадцатиперстная кишка расширена до 14 мм. Пищевод в диаметре 7 мм (в просвете скудное содержимое). Выраженное вздутие кишечника, перистальтика активная. Брыжеечные лимфатические узлы не видны. Свободная жидкость отсутствует. Заключение: нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (замедленная эвакуация желудочного содержимого). Дилатация двенадцатиперстной кишки.

Эхокардиография с доплером: полости сердца не расширены, стенки миокарда не утолщены, сократительная способность миокарда сохранена. Фракция выброса 70%. Признаков легочной гипертензии нет. Систолическое давление в правом желудочке 20 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Легочная регургитация 1-й степени. С дуги аорты визуализируется открытый артериальный проток 1,5 мм при цветной дуплексном контрастировании. Открытое овальное окно 4 мм со сбросом крови слева направо.

УЗИ тимуса: тимомегалия (объем тимуса 7,3 см<sup>3</sup>).

УЗИ органов мошонки: водянка оболочек, слева в мошонке жидкость 10 см<sup>3</sup>.

Секвенирование ДНК: выявлен гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *HNF1B* (17-37739541-G-A), приводящий к замене аминокислоты в 148 позиции белка (p.Ser148Leu, NM\_000458).

В результате обследования поставлен основной диагноз: «Врожденная кистозная дисплазия правой и левой почек. ХБП 3А». Сопутствующий диагноз: «Аномалия развития желудочно-кишечного тракта: каскадный желудок. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом. Дистальный эзофагит А степени. Гастроуденит. Дополнительные петли толстого кишечника. Гипохром-



ная анемия средней степени тяжести. Гемотрансфузия от 14.05.2024. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени. Функционирующие фетальные коммуникации: открытое овальное окно 3,5 мм».

Пациент получал следующее лечение: смесь НАН антиаллергия 60 мл, Мальтофер по 4 капсулы 1 раз в день, токоферол по 5 капсул 1 раз в день, Креон, холекальциферол 2000 МЕ 1 раз в день; эзомепразол по 5 мг 1 раз в день; подкожное введение эритропоэтина 500 МЕ 2 раза в неделю, гемотрансфузия эритроцитарной взвеси о(И) Rh+ C+c+D+E-e+ по индивидуальному подбору.

На данный момент ребенок находится на динамическом наблюдении у педиатра, нефролога, уролога, невролога по месту жительства, продолжает получать лечение по поводу анемии, назначен профилактический прием витамина D.

## Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение свидетельствует о трудностях диагностики *HNF1B*-ассоциированного заболевания в связи с мультисистемностью поражения. Изменения могут затрагивать любой орган и проявлять себя в виде различных заболеваний. Поэтому врачу-педиатру при наличии мультисистемности поражения необходимо задумываться о ранней диагностике заболевания, направленной на изучение генома ребенка и его родителей с целью своевременного назначения терапии. Выявление генетических мутаций может позволить проведение высокого уровня молекулярно-генетического консультирования.

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

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

## Литература / References

- Bockenbauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016;31(5):707-14. DOI: 10.1007/s00467-015-3142-2
- Econimo L, Schaeffer C, Zeni L. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: An Emerging Cause of Genetic CKD. *Kidney Int Rep* 2022;7(11):2332-44. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.08.012
- Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 $\beta$  in kidney (patho)physiology. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1325-35. DOI: 10.1007/s00467-018-3990-7
- Francis Y, Tiercelin C, Alexandre-Heyman L. HNF1B-MODY Masquerading as Type 1 Diabetes: A Pitfall in the Etiological Diagnosis of Diabetes. *J Endocr Soc* 2022;6(8). DOI: 10.1210/jendso/bvac087
- Gambella A, Kalantari S, Cadamuro M et al. The Landscape of HNF1B Deficiency: A Syndrome Not Yet Fully Explored. *Cells* 2023;12(2):307. DOI: 10.3390/cells12020307
- Grand K, Stoltz M, Rizzo L. HNF1B Alters an Evolutionarily Conserved Nephrogenic Program of Target Genes. *J Am Soc Nephrol* 2023;34(3):412-32. DOI: 10.1681/ASN.2022010076
- Kotalova R, Dusatkova P, Cinek O et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: A case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21(8):2550-7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2550
- Made CI, Hoorn EJ, Faille R et al. Hypomagnesemia as First Clinical Manifestation of ADTKD-HNF1B: A Case Series and Literature Review. *Am J Nephrol* 2015;42(1):85-90. DOI: 10.1159/000439286
- Niborski LL, Paces-Fessy M, Ricci P. Hnf1b haploinsufficiency differentially affects developmental target genes in a new renal cysts and diabetes mouse model. *Dis Model Mech* 2021; 14(5). DOI: 10.1242/dmm.047498
- Nittel CM, Dobelke F, König J et al. Review of neurodevelopmental disorders in patients with HNF1B gene variations. *Front Pediatr* 2023;11:1149875. DOI: 10.3389/fped.2023.1149875

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Попова Лариса Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: docpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6306-7104

**Алеманова Галина Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: galina.alemanova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6687-892X

**Альбакасова Акмер Аманжуловна** – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: albodkb@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0441-1734

**Шишкина Анастасия Игоревна** – врач-педиатр педиатрического отд-ния №1 ГАУЗ ОДКБ. E-mail: shishkina.a.i@mail.ru

**Аллахвердиев Лойман Мехман-оглы** – студент 6-го курса «Лечебное дело» ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: loy250d@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8689-1128

Поступила в редакцию: 14.10.2024

Поступила после рецензирования: 16.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Popova Yu. Larisa** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Orenburg State Medical University. E-mail: docpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6306-7104

**Alemanova D. Galina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Orenburg State Medical University. E-mail: galina.alemanova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6687-892X

**Albakasova A. Akmer** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Orenburg State Medical University. E-mail: albodkb@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0441-1734

**Shishkina I. Anastasia** – paediatrician, Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: shishkina.a.i@mail.ru

**Allahverdiev M. Loyman** – student, Orenburg State Medical University. E-mail: loy250d@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8689-1128

Received: 14.10.2024

Revised: 16.10.2024

Accepted: 17.10.2024

## 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.



**РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**  
имени Патриса Лумумбы  
**ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**  
Медицинский институт



**КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

*При поддержке:*

Российское общество психиатров (РОП)

Профессиональное медицинское объединение психотерапевтов, психологов и социальных работников г. Москвы

Ассоциация молодых медицинских специалистов (АММС)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского

Международный институт психосоматического здоровья (МИПЗ)

**Приглашают Вас 21–22 марта 2025 г. принять участие в**  
**XI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции**  
**«ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ – 2025:**  
**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ СИМФОНИЯ»**

**ФОРМАТ:**

гибридный – 21 марта онлайн, 22 марта – очно с трансляцией на регионы

**АУДИТОРИЯ:**

врачи психиатры, терапевты, неврологи, ВОП (семейные врачи), кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи, дерматологи, эндокринологи, психотерапевты, наркологи и др.

**РЕГИСТРАЦИЯ:**

предусмотрена предварительная электронная регистрация участников

**ПОСЕЩЕНИЕ:** свободное

**АККРЕДИТАЦИЯ:**

программа конференции подается на аккредитацию в Координационный совет НМО при МЗ РФ для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

**ВЫСТАВКА.**

В рамках конференции будет организована выставка и/или видеопрезентация достижений фармацевтической отрасли, медицинских издательств и журналов

**ПРОГРАММА:**

- Симпозиум 1. Психокardiология «Болезни сердца и сосудов – психосоматический подход», 60 мин
- Симпозиум 2. Психоэндокринология «Сахарный диабет, метаболический синдром и гиперпролактинемия», 60 мин
- Симпозиум 3. Психогastroэнтерология «Язвенная болезнь, диспепсия, раздраженный кишечник и ГЭРБ», 60 мин
- Симпозиум 4. Психодерматология «Зуд, дерматит, аллергия», 60 мин
- Симпозиум 5. Психогинекология «Репродуктивное здоровье и психические расстройства: от предменструального синдрома до постменопаузы», 60 мин
- Симпозиум 6. «Психические расстройства в общей медицинской практике (БАР, шизофрения, тревога и депрессия)», 60 мин
- Симпозиум 7. «Нездоровый “здоровый” образ жизни (ЗОЖ)», 60 мин
- Симпозиум 8. Психоневрология «Когнитивные расстройства», 60 мин
- Симпозиум 9. Психоневрология «Расстройства сна», 60 мин
- Симпозиум 10. Психоневрология «Боль – междисциплинарная проблема», 60 мин
- Симпозиум 11. Психоневрология «Хроническая усталость, астения и синдром выгорания», 60 мин
- Симпозиум 12. Психоневрология «Тревожные, функциональные расстройства, вегетативная дисфункция», 60 мин
- Симпозиум 13. Психоневрология «Психические расстройства при неврологических заболеваниях (травма, инсульт, эпилепсия, деменции)», 60 мин

**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР** – компания ООО «СИНАПС»

Председатель Организационного комитета – Заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН В.Э. Медведев

# Подари Время на мечту

*«Забота о своем здоровье  
продлевает радость жизни  
и дарит возможность быть  
рядом с близкими»*



Узнать подробнее о профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий можно, скачав приложение **iMed.**



Служба Медицинской Информации:  
[MedInfo.Russia@Pfizer.com](mailto:MedInfo.Russia@Pfizer.com)

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)

ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), 21-й этаж  
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00

Лица на изображении не являются реальными пациентами



PP-UNP-RUS-0378 от 18.06.2024 г.