

Medical Journal

# Лечашний Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 10 2023



## БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Качество жизни детей с респираторной патологией • Тревожно-депрессивный синдром у больных артериальной гипертонией и ХОБЛ
- Астения. Современный концепт • Аспекты развития первазивных расстройств • Лечение вертеброгенной боли • Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах

Станичка педиатра

Актуальная тема. Гинекология

Актуальная тема

- Вскармливание недоношенных на амбулаторном этапе
- Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога
- Модуляция кишечной микробиоты как профилактика кардиоваскулярных катастроф • Исследования российских препаратов на основе технологически обработанных антител • Изменения сердца у больных с ожирением • Кардиоренальные взаимоотношения при хронической сердечной недостаточности • Клещевые риккетсиозы в России • Искусственный интеллект в профилактике инфаркта мозга у молодых • Сложности ведения пациента с острым коронарным синдромом

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



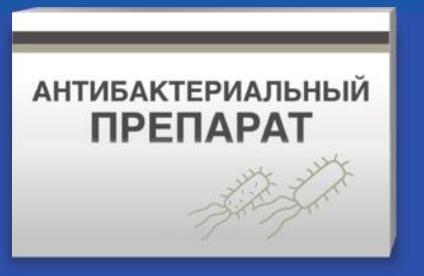
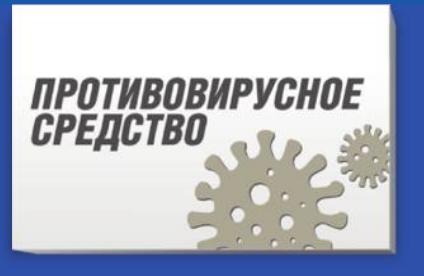
9 771560 517000

Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Против вирусов, против бактерий.  
**НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ЗАТЯНУТЬСЯ!**

**x2 действия:** ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ



ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ

РУ ЛП-№(002207)-(РГ-RU)



Рафамин® - победитель премии Russian Pharma Awards® 2022 в номинации "Инновационный препарат для лечения инфекций дыхательных путей".



Снижает риск развития осложнений (в том числе требующих назначения антибиотиков)<sup>1,2</sup>



Способствует сокращению продолжительности заболевания в среднем до 4-х дней<sup>1</sup>



Можно назначить на любом этапе ОРВИ, независимо от времени обращения пациента<sup>3</sup>

1. Хамитов Р.Ф. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 83–93.

2. Инструкция по медицинскому применению, листок-вкладыш.

3. Яковлев С.В. Consilium Medicum. 2023;25(3):157-162.

Реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9, тел.: (495) 684-43-33

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# Medical Journal

# Лечащий Врач

16+

**Научно-практический журнал «Лечащий Врач» – профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество – практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений – о достижениях медицинской науки на территории, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.**

Издается с 1998 года

**ТОМ 26 № 10 2023**

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор  
**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Елена Ольгертовна Гирюцкая, Lvrach@osp.ru  
**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР** Марина Чиркова  
**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Ирина Ковалёва  
**КОРРЕКТОР** Наталья Данилова  
**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА** Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: [pract@osp.ru](mailto:pract@osp.ru)  
<https://journal.lvrach.ru/>

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ** Галина Блохина

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА** Денис Самсонов

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13  
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82  
© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2023

Все права защищены.

**Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.**

**Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007**

ISSN печатной версии – 1560 5175

ISSN электронной версии – 2687 1181

Дата выхода в свет – 26.10.2023 г.

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России – П1642

**РЕКЛАМА**

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), [lana@osp.ru](mailto:lana@osp.ru)  
Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, [patronova@osp.ru](mailto:patronova@osp.ru)

**МАРКЕТИНГ**

Полина Коротун, [marketing@osp.ru](mailto:marketing@osp.ru)

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

**Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



**ПРЕЗИДЕНТ** Михаил Борисов  
**ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР** Галина Герасина  
**КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР** Татьяна Филина

Has been published since 1998

**VOL. 26 № 10 2023**

**CHIEF SCIENTIFIC EDITOR** Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor  
**EDITOR IN CHIEF** Elena Girutskaya, [Lvrach@osp.ru](mailto:Lvrach@osp.ru)  
**COMMISSIONING EDITOR** Marina Chirkova  
**SCIENTIFIC EDITOR** Irina Kovaleva  
**CORRECTOR** Nataliya Danilova  
**COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS** Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: [pract@osp.ru](mailto:pract@osp.ru)  
<https://journal.lvrach.ru/>

**PROMOTION DEPARTMENT** Galina Blokhina

**HEAD OF PROJECT** Denis Samsonov

**FOUNDER AUN PUBLISHER**

Open Systems Publishing House LLC  
Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovopr-d, Build. 3  
Moscow, 127254, Russia  
Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82  
© 2023 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

**The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.**

**Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007**

ISSN (print) – 1560 5175

ISSN (online) – 2687 1181

Release date – 26.10.2023

**The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee**

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post – П1642

**DEPARTMENT OF ADVERTISING**

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), [lana@osp.ru](mailto:lana@osp.ru)

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, [patronova@osp.ru](mailto:patronova@osp.ru)

**MARKETING**

Polina Korotun, [marketing@osp.ru](mailto:marketing@osp.ru)

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaja, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

**The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.**

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

**PRESIDENT** MICHAIL Borisov  
**DIRECTOR GENERAL** Galina Gerasina  
**COMMERCIAL DIRECTOR** Tatyana Filina



## Editorial board

### RUSSIA

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)
- N. G. Astafieva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- E. B. Bashnina**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- N. I. Brisko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Gallyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Geppa**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheitikova**, Dr. of Sci. (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- G. N. Karetkina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevyrin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, MD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- P. V. Kolkhir**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- E. I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
- V. N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. L. Kukushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)
- O. S. Levin**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnicenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Ch. N. Mustafin**, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- Yu. G. Mukhina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- V. V. Smirnov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toroptsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. N. Shatokhin**, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Scheplayina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

### FOREIGN COUNTRIES

- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- V. Z. Jalalova**, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)
- Ch. R. Ragimov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
- A. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- N. Fatkulina**, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)
- V. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

# Лечашний Врач

Medical Journal

Том 26 № 10 2023

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Бронхопульмонология.

Отоларингология

Bronchopulmonology.

Otolaryngology



Психоневрология

Psychoneurology



Страницка педиатра

Pediatrician's page

7 Достижения, события, факты

7 Achievements, developments, facts

8 Качество жизни детей с респираторной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани/ В. С. Леднёва, Л. В. Ульянова, А. Н. Гапоненко

8 Quality of life of children with respiratory pathology against the background of connective tissue dysplasia/ V. S. Ledneva, L. V. Ulianova, A. N. Gaponenko

12 Тревожно-депрессивный синдром у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями/ Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, Л. Д. Хидирова, А. А. Василенко

12 Anxiety-depressive syndrome in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations/ L. A. Shpagina, I. S. Shpagin, L. D. Khidirova, A. A. Vasilenko

18 Астения. Современный концепт/ Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев, В. И. Шмырев

18 Asthenia. Modern concept/ E. G. Demianovskaya, A. S. Vasilev, V. I. Shmyrev

24 Актуальные аспекты развития первазивных расстройств/ Н. А. Елистратова, В. И. Штурбабин, Л. Д. Хидирова

24 Current aspects of the development of pervasive disorders/ N. A. Elistratova, V. I. Shturbabin, L. D. Khidirova

32 Комплексный подход в лечении вертеброгенной боли/ М. Б. Климичева

32 An integrated approach to the treatment of vertebrogenic pain/ M. B. Klimycheva

38 Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах/ М. Д. Ардатская

38 Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders/ M. D. Ardatskaya

49 Вскормливание недоношенных на амбулаторном этапе/ В. А. Скворцова, Е. Л. Пинаева-Слыши, И. А. Белокрылов

49 Feeding of premature infants at the outpatient stage/ V. A. Skvortsova, E. L. Pinaeva-Slysh, I. A. Belokrylov

# ПРОБИОТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ Lactoflorene® ИННОВАЦИЯ В МИРЕ ПРОБИОТИКОВ

Пробиотические комплексы Lactoflorene® созданы на основе живых бифидо- и лактобактерий. Благодаря синергии активных компонентов оказывают широкий спектр действий.

## Преимущества Lactoflorene®:

- уникальный состав
- многочисленные клинические исследования
- удобная схема приёма: всего 1 раз в день
- производство на заводе, сертифицированном GMP



узнать больше



## Lactoflorene® ХОЛЕСТЕРОЛ



## ХОЛЕСТЕРИН ПОД КОНТРОЛЕМ

- для поддержания нормального уровня холестерина в крови
- для контроля уровня холестерина у людей с умеренной гиперхолестеринемией
- для снижения риска возникновения ССЗ
- для поддержания нормального функционирования сердечно-сосудистой системы

## Lactoflorene® плоский живот



## ЛЕГКОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ БЕЗ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- диарея, запор, вздутие живота
- ферментативная недостаточность
- дисбактериоз
- расстройства пищеварения (тяжесть, изжога, отрыжка)
- чрезмерное употребление жирной и сладкой пищи

## Lactoflorene® ЦИСТ



## КОМПЛЕКСНАЯ ФОРМУЛА ДЛЯ БОРЬБЫ С ЦИСТИТОМ

- при цистите
- при хронических инфекциях мочевыводящих путей
- при дизурии
- при приеме антибиотиков
- для снижения риска развития инфекций ИМП



MONTEFARMACO • ОПЫТ ПРОИЗВОДСТВА С 1945 ГОДА

ООО ПРЕМЬЕР НУТРИШНАЛ. ОГРН 1097746711303. LACTOFLORENE®. РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

**Актуальная тема. Гинекология**  
**Topical theme. Gynecology**

- 54 Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога.**  
**Возможные пути преодоления/ И. В. Игнатко, К. Р. Бахтияров,**  
А. А. Чурганова, В. М. Анохина
- 54 The problem of recurrent cystitis from the perspective of a gynecologist.**  
**Possible ways to overcome/ I. V. Ignatko, K. R. Bakhtiyarov,**  
A. A. Churbanova, V. M. Anokhina

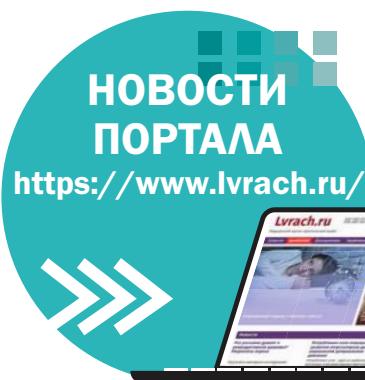
**Актуальная тема**  
**Topical theme**

- 60 Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф/**  
В. А. Ахмедов
- 60 Modulation of the intestinal microbiota as a means of primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes/** V. A. Akhmedov
- 66 Доклинические исследования российских препаратов на основе технологически обработанных антител: обзор зарубежных публикаций/** Н. Ф. Бункин, В. Л. Войиков
- 66 Preclinical studies of Russian biological drugs based on technologically processed antibodies: review of foreign publications/** N. F. Bunkin, V. L. Voeikov
- 71 Характеристика изменений сердца у больных с избыточной массой и ожирением/** С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, В. В. Чигинева, Е. А. Золозова
- 71 Characteristics of heart changes in overweight and obese patients/** S. V. Miklishanskaya, N. A. Mazur, V. V. Chigineva, E. A. Zolozova
- 78 Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса/**  
Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский
- 78 Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction/** Yu. N. Panina, V. I. Vishnevsky
- 82 Клещевые риккетсиозы в России: актуальные вопросы диагностики/**  
Е. И. Краснова, А. Н. Вязевич, В. В. Проворова, В. Г. Кузнецова, Н. И. Хохлова, З. А. Хохлова
- 82 Tick-borne rickettsiosis in Russia: current issues in the diagnosis/**  
E. I. Krasnova, A. N. Vyazhevich, V. V. Provorova, V. G. Kuznetsova, N. I. Khokhlova, Z. A. Khokhlova
- 88 Технологии искусственного интеллекта в прогнозировании генетических нарушений и персонализированной первичной и вторичной профилактике инфаркта мозга у лиц молодого возраста/**  
Т. И. Дутова, И. Н. Банин, Н. А. Ермоленко
- 88 Artificial intelligence technologies in predicting genetic disorders and in personalized primary and secondary prevention of brain infarction in young people/** T. I. Dutova, I. N. Banin, N. A. Ermolenko
- 97 Сложности ведения пациента с острым коронарным синдромом, клинический случай/** А. А. Брюзгина, К. К. Холматова, А. А. Папко, М. Ю. Ишекова
- 97 Difficulties in managing a patient with acute coronary syndrome, the clinical case/** A. A. Bruzgina, K. K. Kholmatova, A. A. Papko, M. Yu. Ishekova

**Alma-mater**

**104 Последипломное образование**

**104 Postgraduate education**



## О персонализированной медицине

Это направление основано на использовании индивидуальных (генетических и фенотипических) профилей пациентов для планирования, разработки и выбора стратегий своевременной профилактики, диагностики и лечения, подбора оптимальных дозировок препаратов и стратификации риска, а также прогнозирования терапевтического ответа и исхода больных. Как персонализированная медицина меняет здравоохранение уже сегодня, мы подробно рассказываем в материалах проекта «Медицина в точке бифуркации». Немаловажную роль в развитии персонализированной медицины также играет и искусственный интеллект. Его можно использовать для анализа цифровых данных пациентов с целью автоматического оппортунистического скрининга при поиске случайных находок, имеющих клиническое значение. Такой подход позволяет снижать врачебные ошибки, экономить время и снижать нагрузку на врача, автоматически обсчитывать трудоемкие биомаркеры, оценивая их по современным клиническим рекомендациям, предоставлять врачу расчеты для решений когнитивно сложных задач.

Удачным примером персонализированной медицины являются результаты публикации в журнале *BMJ Open Ophthalmology*.

Авторам удалось продемонстрировать связь между высоким сердечно-сосудистым риском и наличием субретинальных дрозоидных депозитов – аморфного материала желтого цвета, который может накапливать холестерин и определяется с помощью неинвазивного офтальмологического метода диагностики. Таким образом, в рамках офтальмологического осмотра могут быть выявлены факторы риска системных заболеваний, что особенно важно у пациентов с бессимптомными проявлениями сердечно-сосудистой патологии.

В рамках стратегий персонализированной медицины для повышения выявляемости колоректального рака предлагается использовать оценку и суммирование имеющихся факторов риска и биомаркеров рака для создания общей «модели» или шкалы риска. При кросс-секционном скрининге факторы риска и/или биомаркеры объединяют для определения вероятности развития прогрессирующих неоплазий на момент проведения теста и отбора пациентов для дальнейшей колоноскопии. При лонгитюдном скрининге модель суммарного риска используется для оценки вероятности развития неоплазий в будущем. Персонализированные подходы помогут повысить выявляемость и снизить смертность от колоректального рака.

## Об отечественной науке

- Ученые из Саратовского государственного университета им. Чернышевского совместно с коллегами из НИИ гриппа им. Смородинцева представили способ чрескожного введения вакцины по волосяным фолликулам с использованием ультразвука. При этом способе преобладали антитела IgG2, отвечающие за клеточный иммунитет. Введение вакцины в матрицах-носителях обеспечивает в три раза большее количество антител IgG2 в сравнении с обычным раствором.



## С заботой о близких

В мире насчитывается около 24 миллионов человек, страдающих шизофренией, и, как минимум, столько же тех, кто изо дня в день находится с ними рядом и помогает жить с этим заболеванием, преодолевая трудности. Эта книга написана врачами в помощь тем, кто заботится о своих родных с диагнозом «шизофрения». В книге есть ответы на множество вопросов, даны рекомендации специалистов.

По другим показателям эффективности новый метод также не уступал традиционной внутримышечной инъекции.

- Коллективом российских ученых был разработан экспериментальный аппарат – видеокапиллярископ. В основе его работы лежит визуализация распределения капиллярной сети новообразований кожи. Прибор позволяет обнаружить ранние стадии опухолей кожи на основании деформации сосудистого рисунка.

- Ученые из Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета разработали альтернативный метод неинвазивного измерения уровня глюкозы в крови. Глюкометр работает на основе принципа спектрального оптического анализа и выполнен в виде клипсы для мочки уха со специальным высокочувствительным датчиком и световодом, подсоединенными к источнику инфракрасного света. Прибор позволяет анализировать содержание различных химических соединений в крови, в частности – глюкозы.

Подготовил Илья Левашов



## Просто о сложном

Ассоциация врачей первичного звена «Сирано» представляет эту книгу – практикум для родителей, перенесших перинатальную потерю и решающих для себя вопрос о необходимости следующей беременности. Универсального алгоритма нет, но важно найти ответы на вопросы, которые возникают у пар, попавших в эту сложную ситуацию.

«Лечачий врач» активно осваивает новые пространства и форматы. Теперь у нас есть телеграм-канал



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

# Качество жизни детей с респираторной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани

В. С. Леднёва, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>, [lvsmed@yandex.ru](mailto:lvsmed@yandex.ru)

Л. В. Ульянова, <https://orcid.org/0000-0002-8345-7668>, [lusha8722@yandex.ru](mailto:lusha8722@yandex.ru)

А. Н. Гапоненко, <https://orcid.org/0000-0003-2267-7322>, [gaponenko.a.n@vrngmu.ru](mailto:gaponenko.a.n@vrngmu.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Резюме

**Введение.** Качество жизни включает в себя 12 параметров, отражающих социально-экономические условия и культурно-нравственные аспекты жизни человека. Состояние здоровья – неотъемлемая составляющая качества жизни. Без здоровья социальное функционирование становится невозможным. Изучение качества жизни отражает более полную картину заболевания, а также показывает эффективность терапевтических и восстановительных мероприятий у пациентов. Особую актуальность приобретает оценка качества жизни пациентов с респираторной патологией, учитывая ее лидирующие позиции среди детского населения на протяжении многих лет.

**Цель работы.** Наличие дисплазии соединительной ткани у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей способствует развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, а также инвалидизации пациентов. В связи с этим необходимо изучение качества жизни пациентов данной категории.

**Материалы и методы.** В ходе исследования качества жизни детей с бронхолегочными заболеваниями было проведено детальное обследование 237 пациентов в возрастном диапазоне от 2 до 18 лет, включающее опросник, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные (гемограмма и определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа) и функциональные (электрокардиография, компьютерная флюориметрия) исследования. При наличии показаний пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, осмотр невролога, медицинского генетика, ортопеда. Наличие дисплазии соединительной ткани устанавливалось при выявлении у пациента не менее 6 клинико-инструментальных маркеров соединительнотканых нарушений, вовлеченности минимум двух систем организма, повышения уровня С-концевого телопептида коллагена I типа.

**Заключение.** Дисплазия соединительной ткани негативно влияет на качество жизни больных с бронхолегочной патологией, снижая уровень психосоциального функционирования детей с бронхиальной астмой и острым бронхитом и ограничивая физическое функционирование пациентов с внебольничной пневмонией, что обусловлено более тяжелым течением и продолжительным сохранением симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** респираторная патология, дети, качество жизни, Воронежская область, педиатрия, кашель, одышка, бронхиальная астма, острый бронхит, внебольничная пневмония.

**Для цитирования:** Леднёва В. С., Ульянова Л. В., Гапоненко А. Н. Качество жизни детей с респираторной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 8-11. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.001>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Quality of life of children with respiratory pathology against the background of connective tissue dysplasia

Vera S. Ledneva, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>, [lvsmed@yandex.ru](mailto:lvsmed@yandex.ru)

Lyudmila V. Ulyanova, <https://orcid.org/0000-0002-8345-7668>, [lusha8722@yandex.ru](mailto:lusha8722@yandex.ru)

Anna N. Gaponenko, <https://orcid.org/0000-0003-2267-7322>, [gaponenko.a.n@vrngmu.ru](mailto:gaponenko.a.n@vrngmu.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia

## Abstract

**Background.** "Quality of life" includes 12 parameters reflecting socio-economic conditions and cultural and moral aspects of human life. The state of health is an integral component of the quality of life. Without health, social functioning becomes impossible. The study

of the quality of life reflects a more complete picture of the disease, and also shows the effectiveness of therapeutic and restorative measures in patients. Of particular relevance is the assessment of the quality of life of patients with respiratory pathology, given its leading position among the child population for many years.

**Objective.** The presence of connective tissue dysplasia in children with diseases of the lower respiratory tract, it contributes to the development of severe and complicated forms of the disease, as well as disability of patients. In this regard, the study of the quality of life of patients in this category is necessary.

**Materials and methods.** During the study of the quality of life of 237 children with bronchopulmonary diseases in the age range from 2 to 18 years, a detailed examination was conducted, including a questionnaire, anamnesis collection, physical examination, laboratory (hemogram; determination of the level of type I collagen C-terminal telopeptide), functional (electrocardiography, computer flowmetry). In the presence of indications, patients underwent an X-ray examination of the chest organs, an examination by a neurologist, a medical geneticist, an orthopedist. The presence of DST was established when at least 6 clinical and instrumental markers of connective tissue disorders were detected in the patient, involvement of at least 2 body systems, an increase in the level of type I collagen C-terminal telopeptide.

**Conclusion.** Connective tissue dysplasia negatively affects the quality of life of patients with bronchopulmonary pathology, reducing the level of psychosocial functioning of children with bronchial asthma and acute bronchitis and limiting physical functioning in patients with community-acquired pneumonia, which is due to a more severe course and prolonged persistence of symptoms of the disease.

**Keywords:** respiratory pathology, children, quality of life, Voronezh region, pediatrics, cough, shortness of breath, bronchial asthma, acute bronchitis, community-acquired pneumonia.

**For citation:** Ledneva V. S., Ulianova L. V., Gaponenko A. N. Quality of life of children with respiratory pathology against the background of connective tissue dysplasia. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 8-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.001>

**Conflict of interests.** Not declared.

Онятие качества жизни включает 12 параметров, отражающих социально-экономические условия и культурно-нравственные аспекты жизни человека [1, 2]. Неотъемлемой составляющей качества жизни является состояние здоровья, без которого социальное функционирование становится невозможным [3, 4, 10-12]. Изучение качества жизни отражает более полную картину заболевания, а также показывает эффективность терапевтических и восстановительных мероприятий у пациентов.

Особую актуальность приобретает оценка качества жизни пациентов с респираторной патологией, учитывая ее лидирующие позиции среди детского населения на протяжении многих лет [5-7]. Наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей с патологией нижних дыхательных путей способствует развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, а также инвалидизации пациентов [8-12]. В связи с этим необходимо изучение качества жизни пациентов данной категории.

Целью данной работы было изучить качество жизни детей с респираторной патологией на фоне ДСТ.

## Материалы и методы исследования

Проведено исследование качества жизни 237 детей с бронхолегочными заболеваниями в возрастном диапазоне от 2 до 18 лет. Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы. В I (основную) группу вошли 152 ребенка с диагностированной ДСТ. 85 детей, вошедшие во II группу (сравнения), не имели признаков соединительнотканых изменений. В ходе исследования детям было проведено детальное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные (гемограмма, определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа) и функциональные (электрокардиография, компьютерная флюорометрия) исследования. При наличии показаний пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, осмотр невролога, медицинского генетика, ортопеда. Наличие ДСТ устанавливалось при выявлении у пациента не менее шести клинико-инструментальных маркеров соединительнотканых нарушений, вовлеченности минимум двух систем организма, повышении уровня С-концевого телопептида коллагена I типа.

Оценка качества жизни осуществлялась с применением опросника Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core (Peds QLTM 4.0 Generic Core Scales) на русском языке для родителей пациентов от 2 до 4 лет, для родителей и детей от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет. Опросник состоит из 23 вопросов, разделенных на 4 блока, отражающих физическую, эмоциональную и социальную составляющие качества жизни пациентов. Каждому ответу пациента или его родителей соответствовало определенное числовое значение от 0 до 4, которое при оценке пересчитывалось на 0, 25, 50, 75 или 100 баллов. Оценка результатов опроса рассчитывалась по наивысшей сумме баллов, что говорило о лучшем качестве жизни. Статистический анализ был проведен с использованием программ Statistica – version 10 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel 2010.

## Результаты исследования

Проведено обследование 115 пациентов с бронхиальной астмой (БА). У 75 детей (65,2%) было установлено наличие ДСТ. БА легкой степени наблюдалась у 39 больных (52,0%) с ДСТ и у 22 пациентов (55,0%) группы сравнения. В I группе у 32 пациентов (42,7%) наблюдалось среднетяжелое течение болезни. В группе сравнения 16 больных (40,0%) находились на лечении со среднетяжелой астмой. Тяжелая персистирующая БА имела у 4 детей (5,3%) I группы и у 2 пациентов (5,0%) без ДСТ.

Характерной особенностью течения БА у детей с ДСТ являлось превалирование эмоциональных факторов в роли триггера обострения (в 4,8 раза;  $p = 0,0102$ ). У обследуемых детей обострения БА характеризовались наличием сухого приступообразного кашля, приступами удушья, затрудненным свистящим дыханием. Длительность кашля у детей с ДСТ практически не отличалась (22,0 [18,0; 28,0] дня) от продолжительности симптомов в группе сравнения (21,0 [18,0; 25,0] дня) ( $p = 0,4875$ ). Приступы удушья беспокоили 19 пациентов (25,3%) основной группы и 11 больных (27,5%) группы сравнения. Необходимо заметить, что обострения болезни в 1,6 раза чаще отличались частыми ночных приступами у детей с ДСТ (44 ребенка – 58,7%) ( $p = 0,0307$ ). Ночные приступы беспокоили 15 больных (37,5%) II группы.

Анкетирование пациентов с БА показало более значимое снижение общего уровня качества жизни в группе детей

# Бронхопульмонология. Отоларингология

с ДСТ (77,2 [71,7; 80,4] балла), чем в группе сравнения (85,9 [82,7; 89,1] балла) ( $p = 0,000002$ ). Родители пациентов I группы также дали более низкую балльную оценку общего показателя (79,4 [73,9; 84,8] балла), чем родители больных II группы (86,4 [83,3; 89,1] балла) ( $p = 0,000001$ ). Интересно, что снижение общего уровня качества жизни являлось следствием снижения психосоциальной составляющей. Так, средний уровень данного показателя среди пациентов с ДСТ соответствовал 73,3 (65,0; 78,3) балла, в то время как в группе сравнения – 83,3 (80,0; 88,3) балла ( $p < 0,000001$ ). Родители пациентов I группы оценили психосоциальное функционирование своих детей в 75,0 (70,0; 81,7) балла. Данный показатель, по оценке родителей группы сравнения, составил 85,0 (81,7; 88,3) балла ( $p < 0,000001$ ).

Показатель физического функционирования среди больных с ДСТ составил 84,4 (78,1; 87,5) балла, среди детей группы сравнения – 87,5 (81,3; 93,8) балла ( $p = 0,0358$ ). Родители больных с ДСТ оценили их физическое функционирование в 87,5 (81,3; 90,6) балла, родители детей II группы – в 90,6 (84,4; 93,8) балла ( $p = 0,0906$ ).

Исследование включало 63 ребенка с острым бронхитом, из которых 39 пациентов (61,9%) были отнесены к первой группе. Обструктивный характер заболевания имелся у 32 больных (82,1%) I группы и у 16 детей (66,7%) группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Клиническая картина характеризовалась наличием катаральных явлений в начале заболевания у 84,6% пациентов с ДСТ и 83,3% обследуемых группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Кашель больных I группы беспокоил более продолжительное время (27,0 (21,0; 41,0) дня), чем пациентов из группы сравнения (17,0 [83,3; 89,1] (15,0; 19,5) дня) ( $p = 0,0004$ ). Динамика физикальных симптомов заболевания показала, что продолжительность сухих хрипов у детей I группы (15,0 (12,5; 17,0) дня) достоверно больше, чем в группе сравнения (10,0 [83,3; 89,1] (7,0; 12,0) дня) ( $p = 0,00004$ ). Более того, в основной группе наблюдалось более длительное сохранение влажных разнокалиберных хрипов: 12,0 (7,0; 14,0) дня и 8,0 (7,0; 9,5) дня в I и II группах соответственно ( $p = 0,0485$ ).

Проведение анкетирования респондентов с острым бронхитом показало, что, по оценкам пациентов и родителей I группы, происходит достоверное снижение уровня общего и психосоциального показателей качества жизни по сравнению с оценками больных и их родителей II группы. Общий параметр качества жизни у детей основной группы составил 79,4 [75,0; 81,5] балла, во II группе – 87,0 [81,5; 91,3] балла ( $p = 0,001$ ). Данный показатель по результатам анкетирования родителей также был ниже в I группе (78,3 [74,4; 81,8] балла), чем в группе сравнения (87,0 [79,4; 88,1] балла) ( $p = 0,0019$ ).

Уровень психосоциального здоровья среди пациентов с острым бронхитом на фоне ДСТ (76,7 [73,3; 80,0] балла) был достоверно ниже, чем среди детей II группы (86,7 [80,0; 93,3] балла) ( $p = 0,0006$ ). Данный показатель, по оценке родителей детей I группы, был ниже (76,7 [70,0; 78,3] балла), чем в группе сравнения (85,0 [75,0; 88,3] балла) ( $p = 0,0006$ ). Статистической разницы между показателями физического функционирования в группах не отмечалось. Так, данный параметр среди респондентов с ДСТ составил 84,4 (78,1; 87,5) балла, в то время как во II группе больных соответствовал 87,5 (81,3; 96,9) балла ( $p = 0,1081$ ). Уровень физического здоровья, по оценке родителей основной группы, имел среднее значение 84,4 (76,6; 90,6) балла, в группе сравнения – 87,5 (84,4; 96,9) балла ( $p = 0,1011$ ).

В исследование были включены 59 пациентов с внебольничной пневмонией. Из них в I группу вошли 38 больных (64,4%). В данной группе пневмония имела очаговый характер

у 18 детей (47,4%); у остальных 20 пациентов (52,6%) был выявлен сегментарный и полисегментарный характер поражения легких ( $p = 0,0114$ ). У 17 пациентов (81,0%) II группы была диагностирована очаговая пневмония; у 4 пациентов (19,0%) были выявлены признаки сегментарной и полисегментарной пневмонии. Тяжелое течение болезни наблюдалась у 2 детей (9,5%) II группы и у 8 больных (21,1%) с ДСТ ( $p = 0,2661$ ). Осложнения были выявлены у 8 пациентов (21,1%) с ДСТ ( $p = 0,0236$ ).

При анализе симптомов заболевания было установлено, что у пациентов I группы продолжительность субфебрильной лихорадки и жалоб на одышку была достоверно выше, чем в группе сравнения. Так, у детей I группы одышка сохранялась в течение 10,0 (7,0; 18,0) дня, тогда как в группе сравнения – 10,0 (5,0; 10,0) дня (0,0424). Субфебрилитет у детей с ДСТ сохранялся в течение 5,0 (3,0; 7,0) дня, во II группе – 2,5 (1,0; 4,0) дня (0,0462).

Физикальные изменения у пациентов с ДСТ характеризовались большей продолжительностью аусcultативных изменений в виде мелкозырчатых хрипов (14,0 [11,0; 15,0] дня), чем во II группе (10,0 [11,0; 15,0] дня) ( $p = 0,0008$ ).

Анкетирование пациентов с внебольничной пневмонией выявило некоторые отличия в группах. Уровень общего показателя качества жизни среди респондентов с ДСТ составил 77,2 (69,6; 83,7) балла, в группе сравнения – 81,5 (78,3; 87,5) балла ( $p = 0,0284$ ). Данный показатель, по оценке родителей, был значительно ниже в I группе (75,0 (71,0; 82,1) балла), чем во II – 82,6 (78,3; 84,5) балла ( $p = 0,0031$ ).

Снижение общего показателя качества жизни у респондентов I группы было определено низким уровнем физического функционирования. По данным опроса детей физическая составляющая качества жизни была ниже в I группе (71,9 [68,8; 81,3] балла), чем в группе сравнения (85,9 [75,0; 93,8] балла) ( $p = 0,005$ ). Родители пациентов с ДСТ также ниже оценили физическое функционирование своих детей (75,0 [11,0; 15,0] балла), чем родители пациентов группы сравнения (87,5 [78,1; 93,8] балла) ( $p = 0,0003$ ).

Психосоциальное функционирование было оценено детьми с ДСТ в 76,7 (68,3; 83,3) балла, пациентами без ДСТ – в 80,8 (78,3; 84,2) балла ( $p = 0,2181$ ). Уровень психосоциального функционирования, по данным анкетирования родителей основной группы, составил 76,7 (71,7; 84,0) балла. Среди родителей II группы указанный показатель был равен 80,0 (75,0; 85,0) балла ( $p = 0,1317$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что более значимое снижение качества жизни детей с бронхолегочной патологией и ДСТ обусловлено имеющимися отличиями течения и продолжительности заболеваний.

Более низкий уровень общего параметра качества жизни за счет психосоциального у пациентов с БА I группы объясняется тесной связью обострений заболевания с эмоциональными факторами и высокой частотой ночных приступов, нарушающих сон и, следовательно, ухудшающих самочувствие пациентов в течение дня.

Выраженное снижение качества жизни детей с острым бронхитом в I группе можно объяснить более длительным сохранением симптомов кашля, затрудняющих социальные взаимодействия пациентов, но не ограничивающих больных в физическом функционировании.

Низкий уровень общего качества жизни пациентов с внебольничной пневмонией, имеющих ДСТ, за счет ограничения физического функционирования обусловлен более тяжелым течением болезни и наличием осложнений.

## Заключение

ДСТ негативно влияет на качество жизни больных с бронхолегочной патологией, снижая уровень психосоциального функционирования детей с бронхиальной астмой и острым бронхитом и ограничивая физическое функционирование больных с внебольничной пневмонией, что обусловлено более тяжелым течением и продолжительным сохранением симптомов заболевания.

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (4): 698-705. DOI: 10.17816/kmj2018-698.  
[Baranov A. A., Al'bitskiy V. Yu. The state of health of children in Russia, priorities for its preservation and strengthening. Kazanskiy meditsinskii zhurnal. 2018; 99 (4): 698-705. DOI: 10.17816/kmj2018-698. (In Russ.)]
2. Леднева В. С., Батищева Г. А., Иванникова А. С., Жданова О. А. Значение социально-биологических факторов и фармакотерапии в период беременности в формировании здоровья детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 4 (64): 321.  
[Ledneva V. S., Batishcheva G. A., Ivanникова A. S., Zhdanova O. A. The importance of socio-biological factors and pharmacotherapy during pregnancy in the formation of children's health. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 4 (64): 321. (In Russ.)]
3. Иванникова А. С., Леднёва В. С., Ульянова Л. В., Мошуррова Л. В. Особенности течения острых бронхитов у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2018; 72: 40-43.  
[Ivanникова A. S., Lednova V. S., Ul'yanova L. V., Moshurova L. V. Features of the course of acute bronchitis in children against the background of connective tissue dysplasia. Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2018; 72: 40-43. (In Russ.)]
4. Леднева В. С., Ульянова Л. В. Анализ клинико-имmunологических особенностей течения герпесвирусной инфекции у больных муковисцидозом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012; 11 (3): 619-621.  
[Ledneva V. S., Ul'yanova L. V. Analysis of clinical and immunological features of the course of herpes virus infection in patients with cystic fibrosis. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2012; 11 (3): 619-621. (In Russ.)]
5. Леднева В. С., Ульянова Л. В., Талыкова М. И. Анализ микробного спектра мокроты у детей, больных муковисцидозом. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (5): 18-21.  
[Ledneva V. S., Ul'yanova L. V., Talykova M. I. Analysis of the microbial spectrum of sputum in children with cystic fibrosis. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2016; 11 (5): 18-21. (In Russ.)]
6. Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Добринина Е. А., Винярская И. В., Алексеева А. А., Черников В. В. и др. Оценка качества жизни с помощью вопросника health utilities index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 356-365. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1783.  
[Namazova-Baranova L. S., Vishnova Ye. A., Dobrynina Ye. A., Vinyarskaya I. V., Alekseyeva A. A., Chernikov V. V. i dr. Assessing the quality of life using the health utilities index questionnaire children with severe persistent bronchial asthma during treatment with omalizumab. Pediatriceskaya farmakologiya. 2017; 14 (5): 356-365. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1783. (In Russ.)]
7. Davila Cordova J. E., Tapia Aguirre V., Vasquez Pestegui V., Ordóñez Ibarguen L., Vu B. N., Steenland K., et al. Association of PM2.5 concentration with health center outpatient visits for respiratory diseases of children under 5 years old in Lima, Peru. Environ Health. 2020;19 (1): 7. DOI: 10.1186/s12940-020-0564-5.
8. Finlay A. Y., Salek M. S., Abeni D., Tomás-Aragónés L., van Cranenburgh O. D., Evers A. W. M., et al. Why quality of life measurement is important in dermatology clinical practice: an expert-based opinion statement by the eady task force on quality of life. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017; 31 (3): 424-431. DOI: 10.1111/jdv.13985.
9. Kumar P., Singh G., Goyal J. P., Khera D., Singh K. Association of common comorbidities with asthma in children: a cross-sectional study. Sudan J Paediatr. 2019; 19 (2): 88-92. DOI: 10.24911/SJP.106-1544873451.
10. Oliveira C., de Silva N. T., Ungar W. J., Bayoumi A. M., Avitzur Y., Hoch J. S., et al. Health-related quality of life in neonates and infants: a conceptual framework. Qual Life Res. 2020; Jan 29. DOI: 10.1007/s11136-020-02432-6.
11. Portugal C. A. A., de Araujo Castro I., Prates M. C. M., Gagliardi T. B., Martins R. B., de Jesus B. L. S., et al. IL-33 and ST2 as predictors of disease severity in children with viral acute lower respiratory infection. Cytokine. 2020; 127: 154965. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154965.
12. Voloshin O. M., Chumak O. Yu. Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature). Здоровье ребенка. 2017; 12 (6): 720-727. DOI: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.

## Сведения об авторах:

**Леднёва Вера Сергеевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmed@yandex.ru  
**Ульянова Людмила Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lusha8722@yandex.ru

**Гапоненко Анна Николаевна**, ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; gaponenko.a.n@vrngmu.ru

## Information about the authors:

**Vera S. Ledneva**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmed@yandex.ru

**Lyudmila V. Ulyanova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, Russia; lusha8722@yandex.ru

**Anna N. Gaponenko**, Assistant of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, Russia; gaponenko.a.n@vrngmu.ru

**Поступила/Received** 23.01.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 21.03.2023

**Принята в печать/Accepted** 05.04.2023

# Тревожно-депрессивный синдром у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями

Л. А. Шпагина<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>, mkb-2@yandex.ru

И. С. Шпагин<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>, mkb-2@yandex.ru

Л. Д. Хидирова<sup>1, 3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>, h\_ludmila73@mail.ru

А. А. Василенко<sup>1, 2</sup>, [Vasilenko\\_anya@inbox.ru](mailto:Vasilenko_anya@inbox.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Городская клиническая больница № 2; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, 21

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер; 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 6

## Резюме

**Введение.** У больных с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких, протекающей на фоне артериальной гипертонии, наблюдаются высокий уровень личностной невротизации и признаки, характерные для депрессивного реагирования в эмоциональном состоянии и поведении, а также снижение потребности в общении и значительные перепады эмоционального состояния.

**Цель работы.** Выявить психосоматические особенности течения артериальной гипертонии при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями.

**Материалы и методы.** В обсервационное аналитическое когортное исследование были включены 183 пациента с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких в возрасте 45–60 лет Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», которых разделили на две группы: I – артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких без частых обострений и II – артериальной гипертонии с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких (два и более в год либо одно обострение, потребовавшее госпитализации). В работе оценивались данные домашнего и офисного мониторинга артериального давления и психоdiagностических инструментов. Оценка тревожно-депрессивного статуса проводилась с использованием валидизированных диагностических методик – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) и шкалы Гамильтонса для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression). Помимо формализованной автоматизированной оценки по приведенным критериям проводилась экспертная оценка данных психологического тестирования. Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS, USA с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента по соответствующим формулам.

**Результаты.** Выявлена статистически значимая частота тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких при артериальной гипертонии. Так, по результатам госпитальной шкалы тревоги и депрессии смешанное тревожное и депрессивное расстройство отмечалось у 68%, значимо ( $p < 0,05$ ) чаще в сравнении с больными артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких без частых обострений. Из них 72% пациентов имели тревожный синдром и 32% – депрессивный синдром,  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно. Установлено, что у лиц с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких и тревожно-депрессивным синдромом неконтролируемая артериальная гипертония выявляется достоверно чаще по сравнению с обследованными без тревожно-депрессивного синдрома ( $p < 0,0001$ ). Доказано, что люди с признаками тревожно-депрессивного синдрома отличаются более высокими уровнями систолического артериального давления ( $p < 0,003$ ) по сравнению с теми, у кого нет его признаков ( $p = 0,001$ ). Для уточнения характера депрессивных нарушений была использована шкала Гамильтонса для оценки депрессии, согласно которой у большинства пациентов группы II были обнаружены депрессивные нарушения

(77%;  $p = 0,003$ ). Экспертная оценка данных психологического тестирования показала, что субклиническое депрессивное состояние отмечалось у 24%, клинически значимая депрессия – у 46%, а большая депрессия – у 8% больных артериальной гипертонией с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия, тревога, тревожно-депрессивный синдром.

**Для цитирования:** Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Хидирова Л. Д., Василенко А. А. Тревожно-депрессивный синдром у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 12-17. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.002>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Anxiety-depressive syndrome in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations

Lyubov A. Shpagina<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>, mkb-2@yandex.ru

Ilya S. Shpagin<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>, mkb-2@yandex.ru

Lyudmila D. Khidirova<sup>1, 3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>, h\_ludmila73@mail.ru

Anna A. Vasilenko<sup>1, 2</sup>, [Vasilenko\\_anya@inbox.ru](mailto:Vasilenko_anya@inbox.ru)

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2; 21 Polzunova str., Novosibirsk, 630051, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary; 6 b. 6 Zalessky str., Novosibirsk, 630047, Russia

### Abstract

**Background.** In patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease occurring against the background of hypertension, there is a high level of personal neuroticism, the presence of signs characteristic of a depressive response in the emotional state and behavior, as well as a decrease in the need for communication and significant changes in the emotional state.

**Objective.** To reveal psychosomatic features of the course of arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations.

**Materials and methods.** The observational analytical cohort study included 183 patients with AH and chronic obstructive pulmonary disease aged 45–60 years, from Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, which were divided into 2 groups I – arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease without frequent exacerbations and II – Hypertension with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (more than 2 times a year). Data from home and "office" blood pressure monitoring and psychodiagnostic tools were evaluated. Anxiety and depression status was assessed using validated diagnostic methods: the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Hamilton Rating Scale for Depression. In addition to the formalized automated evaluation of the above criteria, an expert evaluation of psychological testing data was carried out. Computer analysis of the results of this study was carried out using the SAS, USA statistical software package using standard variational algorithms. statistics. When analyzing intergroup differences in indicators measured on an interval scale, the values of Student's t-test were calculated using the corresponding formulas.

**Results.** The presence of a statistically significant frequency of anxiety-depressive syndrome was revealed in persons with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in arterial hypertension, so, according to the results of the Hospital Anxiety and Depression Scale "Mixed anxiety and depressive disorder", it was noted in 68%, significantly ( $p < 0.05$ ) more often in compared with patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease without frequent exacerbations. Of these, 72% of patients had an anxiety syndrome and 32% – a depressive syndrome,  $p < 0.001$  and  $p = 0.001$ , respectively. It was found that in persons with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and anxiety-depressive syndrome, uncontrolled hypertension was detected significantly more often than in those examined without TDS ( $p < 0.0001$ ). It has been proven that persons with signs of TDS had higher levels of SBP ( $p < 0.003$ ) compared to persons without TDS ( $p = 0.001$ ). To clarify the nature of depressive disorders, the Hamilton Rating Scale for Depression was used, according to which depressive disorders of 77% were found in most patients of the 2nd group ( $p = 0.003$ ). An expert evaluation of psychological testing data showed that subclinical depression was observed in 24%, clinically significant depression was observed in 46%, and major depression in 8% of hypertensive patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, depression, anxiety, anxiety-depressive syndrome.

**For citation:** Shpagina L. A., Shpagin I. S., Khidirova L. D., Vasilenko A. A. Anxiety-depressive syndrome in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 12-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

# Бронхопульмонология. Отоларингология

**В** настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с коморбидной патологией, имеющая тенденцию к увеличению, в т. ч. и больных сердечно-сосудистыми и бронхобструктивными заболеваниями [1]. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) относится к наиболее часто встречающимся комбинациям кардиореспираторных заболеваний и представляет определенные сложности для практических врачей [2]. В современной концепции ХОБЛ, разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз данного заболевания часто определяются его внелегочными проявлениями, в первую очередь сердечно-сосудистой патологией, характеризующейся наибольшей клинической и социальной значимостью [3]. По данным разных авторов, частота артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8% до 76,3%, составляя в среднем 34,3%, а ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [4-7].

При сочетании АГ с ХОБЛ достаточно часто выявляются психологические расстройства. АГ может рассматриваться как психосоматическое заболевание, в течении которого важное место занимают аффективные расстройства с частотой тревожного синдрома у 40-84% и депрессивного – до 55-70% у больных АГ [2, 8-10]. При наличии ХОБЛ тревожно-депрессивные проявления отмечаются чаще [9]. Так, тревожный синдром встречается в 20-50% наблюдений, а депрессивный – в 12-50%, что выше, чем в общей популяции [11].

Психосоматические состояния при коморбидном течении АГ и ХОБЛ описаны в нескольких работах, где представлена связь психопатологических расстройств с этой коморбидностью, но без анализа связи с частотой обострений ХОБЛ [12-15]. В связи с этим остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы психосоматических нарушений у больных АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Изучение этой проблемы является актуальным и необходимо для полного понимания развития этих заболеваний.

Целью данной работы было выявить психосоматические особенности течения АГ при ХОБЛ с частыми обострениями.

## Материалы и методы исследования

В обсервационное аналитическое когортное исследование были включены 183 пациента с АГ I, II стадии (Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, 2022 г.) и ХОБЛ категории А, В и С, D (Клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2021 г.) в возрасте 45-60 лет Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, которые были разделены на две группы: I – АГ и ХОБЛ без частых обострений (категории А, В) и II – АГ с частыми обострениями ХОБЛ, а именно два и более в год либо одно обострение, потребовавшее госпитализации (категории С, D).

В работе оценивались данные домашнего и офисного мониторинга артериального давления (АД) и психоdiagностических инструментов. Оценка тревожно-депрессивного статуса проводилась с использованием валидизированных диагностических методик: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанной для первичного выявления депрессии и тревоги, и шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression HDRS), которая в отличие от скрининговых методик является серьезным диагностическим инструментом,

не предназначенным для заполнения пациентом. HRDS позволяет клинически оценить степень выраженности депрессии и ее динамику в процессе специфического лечения [16, 17]. Помимо формализованной автоматизированной оценки по приведенным критериям проводилась экспертная оценка данных психологического тестирования. Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS и USA с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента по соответствующим формулам.

## Результаты

В обсервационном аналитическом когортном исследовании наблюдались 183 больных АГ и ХОБЛ, которые были разделены на две группы: 1-я группа пациентов с АГ + ХОБЛ без частых обострений ( $n = 98$ ), 2-я группа – АГ + ХОБЛ с частыми обострениями ( $n = 85$ ). Средний возраст пациентов составил 54 [52; 60] года, в группе с частыми обострениями – 55 [43; 60] лет, на долю мужчин в 1-й группе приходилось 45 человек, что составило 60% [42%; 70%], а во 2-й группе – 43 человека, то есть 20% [40%; 70%]. Тревожно-депрессивные состояния обнаруживались в обеих группах, однако при сравнительной оценке между группами выявлена статистически значимая частота тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) у лиц с частыми обострениями ХОБЛ при АГ. Так, по данным результатов шкалы HADS смешанное тревожное и депрессивное расстройство отмечалось у 68%, значимо ( $p < 0,05$ ) чаще по сравнению с больными АГ и ХОБЛ без частых обострений (рис. 1). Из них 72% пациентов имели тревожный и 32% – депрессивный синдром ( $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно). Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и ТДС неконтролируемая АГ обнаруживается достоверно чаще, чем у обследованных без ТДС ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Установлены более высокие цифры систолического АД (САД) у больных ХОБЛ с частыми обострениями – 154,0 [143,25; 165,0] мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ). Доказано, что больные с признаками тревожного синдрома отличались более высокими уровнями среднего САД – 172,0 [152,0; 178,0] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными, имеющими более выраженный депрессивный синдром (рис. 3).

Для уточнения характера депрессивных нарушений была использована шкала HARS, согласно которой у большинства (77%) пациентов 2-й группы были обнаружены депрессивные нарушения ( $p = 0,003$ ) (рис. 4).

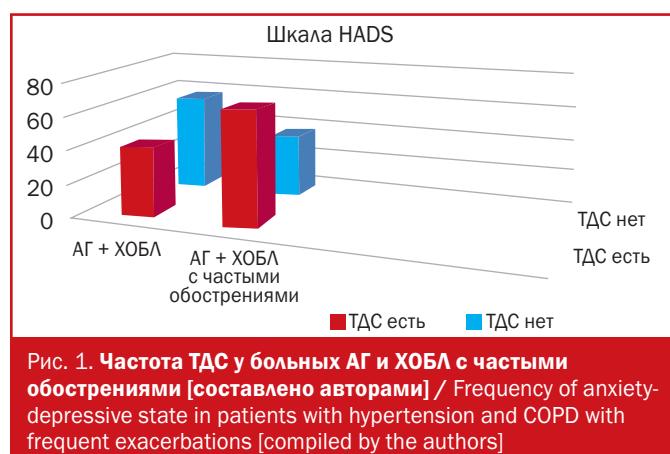
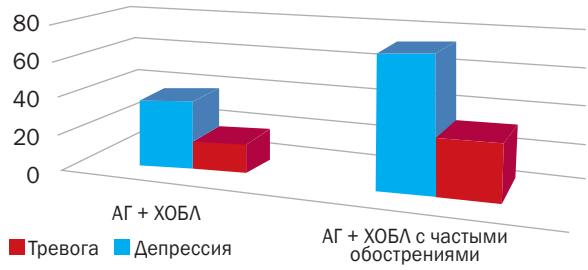
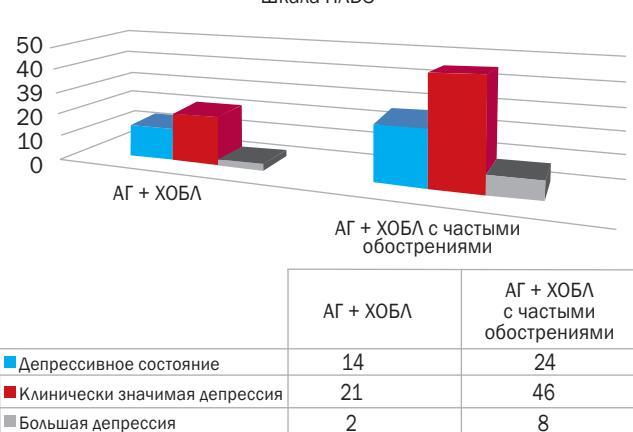


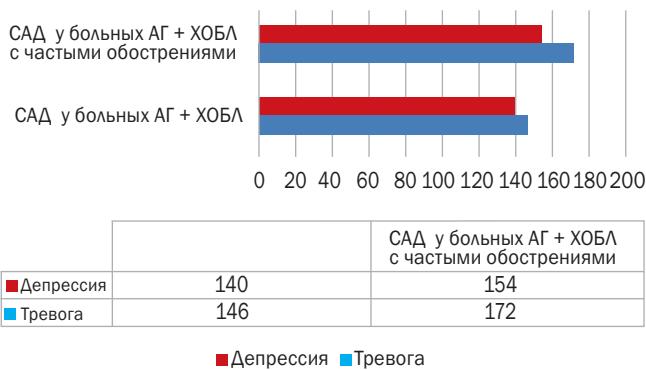
Рис. 1. Частота ТДС у больных АГ и ХОБЛ с частыми обострениями [составлено авторами] / Frequency of anxiety-depressive state in patients with hypertension and COPD with frequent exacerbations [compiled by the authors]



**Рис. 2. Сравнительная оценка развития тревожного и депрессивного синдрома [составлено авторами] / Comparative assessment of the development of anxiety and depressive syndrome [compiled by the authors]**



**Рис. 5. Экспертная оценка данных психологического тестирования по шкале HADS [составлено авторами] / Expert evaluation of psychological testing data on the HADS scale [compiled by the authors]**



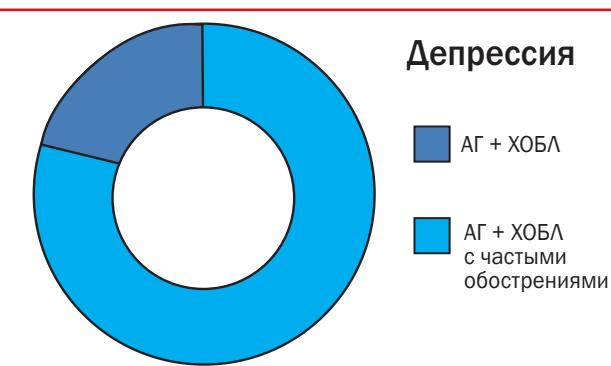
**Рис. 3. Сравнительная оценка САД [составлено авторами] / Comparative assessment of systolic blood pressure [compiled by the authors]**

пираторных проявлений, среди которых значительная роль принадлежит тревожным расстройствам и депрессии, что, в свою очередь, ухудшает прогноз течения заболевания [18-20]. Долгое время обострения ХОБЛ рассматривались как эпизоды клинической декомпенсации заболевания большей или меньшей продолжительности, последствия которых ограничены продолжительностью самих эпизодов [21, 22]. Но сегодня известно, что значительная часть пациентов не восстанавливается после обострения полностью по причинам как легочного, так и системного характера. При частых повторных обострениях их последствия могут накапливаться и оказывать взаимный кумулятивный эффект [23].

Ранее была доказана тесная взаимосвязь между частотой обострений и снижением качества жизни, связанным со здоровьем (health-related quality of life — HRQL), а также внелегочными проявлениями, такими как депрессия, миопатия, инфаркт миокарда. Вследствие всего вышеперечисленного по мере возрастания частоты обострений повышается и риск летального исхода независимо от изначальной тяжести заболевания [24-26]. В нашем исследовании достоверная частота ТДС установлена в группе с частыми обострениями — у 68% пациентов, из них 72% имели тревожный и 32% — депрессивный синдром. Кроме того, установлено, что у больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ и ТДС неконтролируемая АГ выявляется достоверно чаще, чем у обследованных без ТДС. Одно из приоритетных направлений исследования данной проблемы заключается в выявлении основных предикторов, влияющих на формирование тревожного состояния и депрессии у больных АГ и ХОБЛ, а также поиске новых схем лечения ТДС у пациентов с данной патологией.

## Выводы

- Выявлена статистически значимая частота ТДС у больных с частыми обострениями ХОБЛ при АГ ( $p < 0,05$ ).
- Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и ТДС неконтролируемая АГ выявляется достоверно чаще, чем у обследованных без ТДС ( $p < 0,0001$ ).
- Доказано, что люди с признаками ТДС отличаются более высокими уровнями САД ( $p < 0,003$ ) по сравнению с обследованными без ТДС ( $p = 0,001$ ). Субклиническое депрессивное



**Рис. 4. Оценка депрессивного синдрома по шкале Гамильтона [составлено авторами] / Assessment of depressive syndrome [compiled by the authors]**

Экспертная оценка данных психологического тестирования показала, что субклиническое депрессивное состояние отмечалось у 24%, клинически значимая депрессия — у 46%, а большая депрессия — у 8% больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ (рис. 5).

## Обсуждение

По современным представлениям сочетание АГ и ХОБЛ является системным процессом с множеством кардиорес-

# Бронхопульмонология. Отоларингология

состояние диагностировано у 24%, клинически значимая депрессия – у 46%, а большая депрессия – у 8% больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ.

## Заключение

ТДС при соматических заболеваниях обычно складываются из психических соматогенных расстройств и реакции личности на болезнь. Доказано, что у больных АГ и ХОБЛ и особенно у пациентов с частыми обострениями имеется высокий уровень тревожно-депрессивных симптомов; кроме того, представлена положительная связь между выраженностью депрессии и степенью АГ. Вместе с тем нарушения психологического статуса, оказывающие крайне негативное влияние на качество жизни этих пациентов, в большинстве случаев остаются без врачебного внимания. Таким образом, представленные закономерности целесообразно учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ. ■

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад в создание статьи по следующим пунктам: концепция статьи, разработка дизайна исследования, написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021; 398 (10304): 957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4-14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.  
[Fighters S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., etc. Arterial hypertension among people aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.]
3. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017; 5 (9): 691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
4. Чазова И. Е., Невзорова В. А., Амбателло Л. Г., Бродская Т. А., Ощенкова Е. В., Белевский А. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 7-34.  
[Chazova I. E., Nevzorova V. A., Ambatello L. G., Brodskaya T. A., Oshchepkova E. V., Belevsky A. S. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Sistemnye gipertenzii. 2020; 17 (3): 7-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>.
5. Vogelmeier C. F., Criner G. J., Martinez F. J., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195 (5): 557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>.
6. Шпагина Л. А., Камнева Н. В., Куделя Л. М., Комова О. С., Шпагин И. С., Кузнецова Г. В., Аникина Е. В., Герасименко Д. А., Сараскина Л. Е.,
- Суровенко Т. Н., Пономарева А. В. Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2020; 60 (7): 44-52.
- [Shpagina L. A., Kamneva N. V., Kudelya L. M., Kotova O. S., Shpagin I. S., Kuznetsova G. V., Anikina E. V., Gerasimenko D. A., Saraskina L. E., Surovenco T. N., Ponomareva A. V. Diagnostic and Prognostic Markers of Chronic Heart Failure in Patients with Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Kardiologiya. 2020; 60 (7): 44-52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1047>.
7. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J. J., Blomström-Lundqvist C., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for cardiothoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021; 42 (5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>. Erratum in: Eur Heart J. 2021; 42 (5): 507. Erratum in: Eur Heart J. 2021; 42 (5): 546-547. Erratum in: Eur Heart J. 2021. PMID:32860505.
8. Gulea C., Zakeri R., Alderman V., Morgan A., Ross J., Quint J. K. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. Respir Res. 2021; 22 (1): 64. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01661-8>.
9. Шпагин И. С., Шабалин А. В., Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Шляхтина Н. В. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 9 (6): 80-86.
- [Shpagin I. S., Shabalin A. V., Shpagina L. A., Gerasimenko O. N., Shlyakhtina N. V. Features of clinical-functional parameters of the heart, vessels and microcirculation in patients with arterial hypertension in the combination to chronic obstructive pulmonary diseases. Byulleten sibirskoi meditsiny. 2010; 9 (6): 80-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-6-80-86>.
10. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А., Куropий Т. С. Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (5): 138-144.  
[Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Zenin S. A., Kuropii T. S. The impact of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension on the development and progression of atrial fibrillation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2019; 18 (5): 138-144. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-138-144>.
11. Lip G., Coca A. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). <https://doi.org/10.1093/europace/eux091>. (19 June 2017).
12. Овчаренко С. И., Галецкайте Я. К. Тревога и депрессия при хронической обструктивной болезни легких. Приложение Consilium medicum: Болезни органов дыхания. 2012; 1: 23-26.  
[Ovcharenko S. I., Galeckite Ya. K. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. Prilozhenie Consilium medicum: Bolezni organov dyhaniya. 2012; 1: 23-26. (In Russ.)]
13. Хидирова Л. Д., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Василенко А. А. Актуальные проблемы фармакотерапии у коморбидных больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Атмосфера. Новости кардиологии 2023; 1: 29-35.  
[Khidirova L. D., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Vasilenko A. A. Actual problems of pharmacotherapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2023; 1: 29-35. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2023-12838>.
14. Черногорюк Г. Э., Фисенко А. Ю., Рослякова Е. П., Михайлова А. А., Рачковский М. И., Варянская Н. В., Санжаровская М. С., Антипов С. И., Шепелева Е. Г. Коррекция тревоги и депрессии у пациентов при обо-

- стрении хронической обструктивной болезни легких. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 14.
- [Chernogoryuk G. E., Fisenko A. Yu., Roslyakova E. P., Mikhailova A. A., Rachkovsky M. I., Varvyanskaya N. V., Shepeleva E. G. Correction of anxiety and depression in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; 6: 14. (In Russ.)]
15. Яхонтов Д. А., Хидирова Л. Д., Зенин С. А. Оценка некоторых клиникопатогенетических взаимосвязей у больных фибрillationей предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и экстракардиальной патологией. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; 2: 29-37.
- [Yakhontov D. A., Khidirova L. D., Zenin S. A. (2019). Assessment of some clinical pathogenetic interactions in patients with atrial fibrillation in combination with the arterial hypertension and extracardiac pathology. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; 2: 29-37. (In Russ.)]
16. Mikopoulos I., Douzenis A., Kalkavoura S., et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a sample of Greek general hospitals. Ann Gen Psychiatry. 2008; 7: 4. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-7-4>.
17. Cicchetti D. V., Prusoff B. A. Reliability of depression and associated clinical symptoms. Psychiatry of the archipelago. 1983; 40 (9): 987-90. PMID: 6351786. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790080069009>.
18. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 2010; 137: 1091-1097.
19. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. Respir. Med. 2011; 105: 1118-1128.
20. Martinez-Garcia M. A., Soler-Cataluna J. J., Donat Y., et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. Chest. 2011; 140: 1130-1137.
21. Patel I. S., Vlahos I., Wilkinson T. M. A., et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 400-407.
22. Bourbeau J., Ford G., Zackson H., et al. Impact on patients health status following early identification of a COPD exacerbation. Eur. Respir. J. 2007; 30: 907-913.
23. Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Котова О. С., Постелова Т. И., Герасименко О. Н. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016; 26 (6): 681-693. DOI: 10.18093/0869018920162668169.
- [Shpagina L. A., Shpagin I. S., Kotova O. S., Pospelova T. I., Gerasimenko O. N. Differentiated therapy for various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologiya. 2016; 26 (6): 681-693. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869018920162668169>.]
24. Doll H., Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. Pharmacoeconomics. 2005; 23: 345-363.
25. Lauzon C., Beck C. A., Huynh T., et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. CMAJ. 2003; 168 (5): 547-552. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc149246/>.
26. Soler-Cataluna Martinez-Garcia M. A., Roman Sanchez P., et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60: 925-931. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>.

## Сведения об авторах:

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Городская клиническая больница № 2; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, 21; mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Городская клиническая больница № 2; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, 21; mkb-2@yandex.ru

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер; 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 6; h\_ludmila73@mail.ru

Василенко Анна Анатольевна, соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области

Городская клиническая больница № 2; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, 21; Vasilenko\_anya@inbox.ru

## Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation of the Pediatric Faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; chief physician of State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2; 21 Polzunova str., Novosibirsk, 630051, Russia; mkb-2@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation of the Pediatric Faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; therapist of State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2; 21 Polzunova str., Novosibirsk, 630051, Russia; mkb-2@yandex.ru

Lyudmila D. Khidirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; cardiologist of State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary; 6 b. 6 Zalessky str., Novosibirsk, 630047, Russia; h\_ludmila73@mail.ru

Anna A. Vasilenko, PhD student of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of the Faculty of Pharmacy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; therapist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2; 21 Polzunova str., Novosibirsk, 630051, Russia; Vasilenko\_anya@inbox.ru

Поступила/Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.07.2023

Принята в печать/Accepted 04.09.2023



## Астения. Современный концепт

Е. Г. Демьяновская<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>, [gamovaeg@mail.ru](mailto:gamovaeg@mail.ru)

А. С. Васильев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru)

В. И. Шмырев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru)

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1

Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

### Резюме

**Введение.** В статье приводятся современные данные по эпидемиологии, патогенезу, классификации и лечению астенического синдрома. Подробно разбирается патогенез астенического синдрома и физиологический субстрат астенического симптомокомплекса: стойкое чувство усталости, недомогания, упадка энергии, отсутствия ресурсов для работы и какой-либо деятельности, слабости в мышцах, расстройства сна, гиперестезии, аффективные нарушения и т. д. Подчеркивается центральная природа астенических проявлений, зачастую не связанная с характером и выраженностью соматического расстройства – провокатора астенического синдрома.

**Цель работы.** По данным современной литературы рассматривается современная концепция патогенетического механизма развития астении, которая подтверждается нейровизуализационными данными, разбирается феномен центральной гипоталамической сенсилизации и его клиническое значение, влияние на течение астенического расстройства. Приводится интегрированная классификация астенических расстройств, удобная для применения в реальной клинической практике, перечисляются возможные способы кодирования астении согласно действующей Международной классификации болезней 10-го пересмотра, отдельно для астенических расстройств, связанных с COVID-19.

**Результаты.** Указывается необходимость дифференциальной диагностики астении и синдрома хронической усталости (миалгического энцефаломиелита) с приведением пересмотренных диагностических критериев последнего. Приводятся примеры клинического значения астенического синдрома, перечисляются некоторые заболевания, сопровождающиеся развитием астенизации у пациентов, в том числе описываются редкие клинические ситуации. Обозначается вектор лечения астении с применением немедикаментозных методов и лекарственной терапии. Подбираются актуальные данные по патогенетически обоснованному медикаментозному лечению, приводятся результаты современных исследований.

**Заключение.** Акцентируется внимание на механизме действия и клинических данных по применению ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) с дофаминергическим эффектом, его антиастенической активности, безопасности.

**Ключевые слова:** астения, паравентрикулярное ядро, гипotalamus, фонтурацетам.

**Для цитирования:** Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Астения. Современный концепт. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 18-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.003>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Asthenia. Modern concept

Ekaterina G. Demianovskaya<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>, [gamovaeg@mail.ru](mailto:gamovaeg@mail.ru)

Aleksey S. Vasilev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru)

Vladimir I. Shmyrev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru)

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

### Abstract

**Background.** This article provides contemporary data on the epidemiology, pathogenesis, classification and treatment of asthenic syndrome. The pathogenesis of asthenic syndrome and the physiological substrate of asthenic symptom complex are analyzed in detail: persistent feeling of fatigue, malaise, loss of energy, lack of resources for work and any activity, muscle weakness, sleep disorders, hyperesthesia, affective disorders, etc. The central nature of asthenic manifestations is emphasized, which is often unrelated to the nature and severity of somatic disorder – the provoquator of asthenic syndrome.

**Objective.** The modern concept of the pathogenetic mechanism of asthenia development is considered, which is confirmed by neuro-imaging data, the phenomenon of central hypothalamic sensitization and its clinical significance, influence on the course of asthenic disorder are analyzed. An integrated classification of asthenic disorders, convenient for use in real clinical practice, is given, possible

ways of coding asthenia according to the current classification of diseases of the 10th revision are listed, separately for asthenic disorders associated with COVID-19.

**Results.** The necessity of differential diagnosis of asthenia and chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis) with the introduction of revised diagnostic criteria of the latter is indicated. Examples of the clinical significance of asthenic syndrome are given, some diseases accompanied by the development of asthenization in patients are listed, including rare clinical situations are described. The vector of treatment of asthenia with the use of non-drug methods and drug therapy is indicated. The current data on pathogenetically justified drug treatment are selected, the results of modern research are presented.

**Conclusion.** Attention is focused on the mechanism of action and clinical data on the use of a nootropic drug with a dopaminergic effect, its antiasthenic activity, and safety.

**Keywords:** asthenia, paraventricular nucleus, hypothalamus, fonturacetam.

**For citation:** Demianovskaya E. G., Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Asthenia. Modern concept. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 18-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.003>

**Conflict of interests.** Not declared.

**A**стенические расстройства интегрированы в структуру неврологических, соматических и психических заболеваний, имеют разнообразную этиологию и патогенез, характеризуются относительной неспецифичностью симптомокомплекса и известной долей субъективности клинических проявлений, что затрудняет их своевременную диагностику [1]. Между тем симптомы астении могут быть весьма тягостными для пациентов, ощущаться самими пациентами как значимые ограничения, вплоть до инвалидизации, и существенно снижать качество их жизни, вплоть до развития социальной дезадаптации [2, 3]. Частота встречаемости астенического синдрома у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в амбулаторной практике составляет от 45% до 90%, у пациентов с острыми патологиями – около 55%; частота обращения за врачебной помощью по поводу астении в общей практике составляет около 30%, в неврологической – порядка 80% [4, 5]. В доковидную эпоху частота встречаемости астенического синдрома в общей популяции составляла, по разным данным, от 3% до 15% [6, 7]. Метаанализ семи крупных исследований с суммарным включением почти 48 тыс. участников, перенесших COVID-19, показал, что у 80% после перенесенной новой коронавирусной инфекции сохраняется хотя бы один симптом, и среди таких проявлений самым частым была именно астения – 58% [8], при этом постковидная астения может персистировать в срок от нескольких недель до 6 мес и более [9].

### Клинические проявления астении

Термин «астения» имеет греческое происхождение и в дословном переводе означает «бессилие». Действительно, основными жалобами пациентов с астенией являются стойкое чувство усталости, недомогания, упадка энергии, отсутствия ресурсов для работы и какой-либо деятельности, слабости в мышцах и т. п. [10]. Подобный симптомокомплекс описан в трудах врачей еще II-III вв. до нашей эры, а объединен под термином «астения» в 1735 г. [1]. На протяжении всего периода изучения под астенией понимали «истощение нервных сил», подчеркивая тем самым центральную природу астенических проявлений [11]. Одно из первых определений астении, относящееся к началу XX века, звучало следующим образом: «болезненное состояние нервной системы, главными клиническими признаками которого являются ненормально легкая возбудимость и чрезмерно быстрая истощаемость нервных функций» [1].

Симптомокомплекс астении полностью складывается из жалоб субъективного плана. Их можно условно разделить на следующие группы [1, 7, 10]:

- расстройства мотивации: быстрая истощаемость, снижение способности к целенаправленной деятельности;
- аффективные расстройства: снижение фона настроения, раздражительность, тревожность, страхи;
- когнитивные проявления: снижение памяти, внимания, концентрации;
- болевые расстройства: головная боль, цервикалгия, миалгии;
- вегетативные симптомы: гипергидроз, тахикардия, одышка;
- гиперстезии: фото- и фонофобия;
- расстройства сна: сонливость, нарушение циркадных ритмов.

### Клиническая классификация астенических расстройств

В литературе приводятся различные варианты классификации астении, для удобства в ежедневной практике при формулировании диагноза можно использовать их интегрированный вариант, указывая предполагаемую или установленную этиологию и сроки существования астенических проявлений [1, 10, 11]. В зависимости от этиологических факторов, вызвавших развитие астении, выделяют:

1. Вторичную, или соматогенную, астению, которая развивается на фоне соматических, эндокринных, психических заболеваний, а также является следствием перенесенных травм, психотравм, оперативных вмешательств. Особенностью вторичных астений является вероятность развития стойких астенических явлений даже после однократной и кратковременной экспозиции этиологического фактора и их персистенция после его устранения. Это обусловлено особенностями центральных звеньев патогенеза астении, которые также рассматриваются в данной статье [12].

2. Первичную, или идиопатическую, астению, возникающую у пациентов на фоне соматического и психического здоровья по невыявленным причинам. Указания на инфекционное заболевание в анамнезе, предшествующее по времени дебюту астении, отсутствуют. Однако, опять же, с учетом особенностей патогенеза астенического симптомокомплекса, можно предполагать бессимптомное протекание инфекционного заболевания, спровоцировавшего астенические проявления.

3. Реактивную, или симптоматическую, астению, с которой могут столкнуться пациенты всех возрастов с сохранным здоровьем, если испытают действие установленных доброкачественных стрессогенных факторов: физическое переутомление, недосыпание, джетлаг, финансовые трудности, эмоциональное перенапряжение и т. п. Как правило, реак-

# Психоневрология

тивная астения не требует систематического длительного лечения и хорошо купируется, если воздействие стрессового фактора прекращается. Явления астении существуют в пределах срока, установленного для острой астении [5].

Течение астенического синдрома может проходить в несколько фаз [5]:

1. Длительная усталость – срок демонстрации астенических проявлений ограничивается 30 днями.

2. Хроническая астения – астенический синдром персистирует 6 мес и более.

При кодировании диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в зависимости от клинической ситуации и специальности врача, можно использовать следующие рубрики: «Неврастения (F48.0)», «Психастения (F48.8)», «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6)», «Синдром утомляемости после вирусной инфекции (G93.3)», «Недомогание и утомляемость (R53)» и «Переутомление (Z73.0)» [13].

Кодирование астенических расстройств, связанных с COVID-19, можно осуществлять с использованием относительно недавно введенных рубрик: «Личный анамнез COVID-19 неуточненный (U08.9)» (при фиксации более раннего эпизода подтвержденного или вероятного COVID-19, который оказывает влияние на состояние здоровья данного пациента, но при этом этот пациент уже не болеет COVID-19), и «Состояние после COVID-19 неуточненное (U09.9)» (когда также используется, когда пациент уже не болеет COVID-19, и обозначает связь текущего состояния с ранее перенесенным COVID-19) [13].

Многие исследователи подчеркивают, что при установлении диагноза астении необходимо исключать развитие у пациента синдрома хронической усталости (СХУ), или миалгического энцефаломиелита [3, 5]. Согласно предложенным в 2015 г. диагностическим критериям, для постановки диагноза СХУ необходимо присутствие трех обязательных и хотя бы одного дополнительного признака [14].

Обязательные критерии СХУ:

1. Существенное снижение или нарушение способности участия в активности по сравнению с преморбидным периодом.

2. Недомогание после нагрузок.

3. Отсутствие чувства отдыха и свежести после сна.

Дополнительные критерии СХУ:

1. Когнитивные расстройства.

2. Ортостатическая непрерывность.

## «Замкнутый круг» патогенеза астении

Как при идиопатической, так и при соматогенной астении, как правило, не обнаруживается явных причин для развития симптоматики представленной степени выраженности, какого-либо соматического субстрата или дефекта с прямой патофизиологической связью с развитием перечисленных выше клинических нарушений и их персистенцией в той степени, чтобы вызывать у пациента слабость и впечатление собственной беспомощности [3]. На сегодняшний день ведущей теорией развития астенических расстройств является представление о центральной стрессовой сенсибилизации гипоталамических центров головного мозга [12]. В роли стрессоров могут выступать цитокины, как и в случае COVID-19, а также изменения гормонального фона (пубертат, менопауза), психоэмоциональная или физическая травма (утраты, хирургическое вмешательство, потеря работы), острая депривация сна, психофизическое перенапряжение, отрав-

ления, воздействия стрессовых факторов внешней среды и др. Стресс-центр мозга в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в этих случаях становится мишенью для хемокинов или провоспалительных цитокинов. Паравентрикулярные ядра имеют тесные анатомические взаимодействия с астроцитами и клетками микроглии, которым передается патологическое возбуждение. Они, в свою очередь, имеют нейрональные связи с клетками лимбической системы, которые также получают патологические сигналы – этим объясняется наличие при астении вегетативных симптомов. Однажды сенсибилизированное мощной атакой биологически активных веществ паравентрикулярное ядро гипоталамуса в дальнейшем становится чувствительным к любым физиологическим стрессорам, которые воздействуют на пациента, – таким образом, поддерживается персистенция симптомов [12]. Подтверждением данной гипотезы является выявление нейровоспаления при постинфекционной астении с помощью позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии в гипоталамусе, среднем мозге, базальных ядрах, поясной извилине [15]. В результате снижения порога стрессоустойчивости гипоталамуса у пациентов с астенией возникает ощущение чрезмерного истощения вследствие воздействий, которые толерантно переносятся здоровыми людьми: физическое или умственное перенапряжение, эмоциональный или финансовый стресс, недосыпание, воздействие химических токсинов, вакцинация, инфекционные заболевания, употребление алкоголя и т. п. Тот факт, что не у всех людей развивается астения, объясняется наследственными особенностями, обусловливающими низкую устойчивость гипоталамуса к химическим стрессорам. Для сенсибилизации гипоталамических центров при наличии генетической предрасположенности достаточно одной экспозиции стрессора любой степени выраженности, поэтому астения может развиваться даже после легкой инфекции или умеренного психоэмоционального воздействия [12].

## Частные случаи вторичной астении

Соматогенная астения может развиваться в рамках большого количества соматических заболеваний (вторичная астения), и в некоторых случаях именно выраженная астенизация пациента, нехарактерная для предполагаемой нозологии, приводит клиницистов к мысли пересмотреть возможный диагноз. Например, в литературе описан клинический пример пациентки 10 лет с жалобами на лихорадку до 38,7 °C, миалгию и астению [16]. Выраженная астенизация у пациентки детского возраста при отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки вызывала сомнения в диагнозе острого инфекционного заболевания, заставила обратить внимание на наличие систолического шума при аусcultации сердца и назначить эхокардиографию. В результате было выявлено подвижное объемное образование правого предсердия диаметром 45×31 мм (миксома), прикрепленное к межпредсердной перегородке. Оно не вызывало обструкцию кровотока, однако провоцировало недостаточность трикуспидального клапана средней степени и обструкцию нижней полой вены. Тромбоэмболических осложнений на момент осмотра не было выявлено. Пациентке было проведено оперативное лечение, которое привело к купированию симптоматики [16]. Другой клинический пример демонстрирует диагностический поиск у взрослого пациента с выраженной астенизацией, в результате чего было выявлено туберкулезное поражение с нетипичной локализацией: туберкулез селезенки [17]. Описано развитие вторичной астении в рамках действия профессиональных

вредных факторов, в частности, при вдыхании паров растворителей у художников [18]. Астенизация характерна для многих неврологических заболеваний, в том числе для болезни Паркинсона: такие симптомы, как повышенная утомляемость, брадицеребрия, нарушения сна, дневная сонливость, психоэмоциональная лабильность, миалгии рассматриваются специалистами в рамках астенического синдрома [19]. Частота встречаемости астении увеличивается соответственно стадии заболевания: на I стадии по Hoehn & Yahr [20] астенический синдром встречается в 37,7% случаев, на IV – уже в 81,6% [21]. При нарастании проявлений астенического синдрома происходит снижение приверженности противопаркинсонической терапии, что приводит к ухудшению прогноза заболевания [22]. Астения является также одним из частых симптомокомплексов при рассеянном склерозе [23].

### **Современные опции лечения астении**

При астении большое значение имеют мероприятия по коррекции образа жизни и немедикаментозные методы лечения. В частности, дозированная физическая нагрузка в течение 3 мес способствовала достоверному регрессу астенических проявлений [24], а ее сочетание с плаванием, лечебной гимнастикой, массажем способствовало еще более выраженному повышению эффективности лечения [25].

Ядро медикаментозной терапии астении составляют препараты ноотропного действия. С учетом патогенеза астенических проявлений, описанного выше, целесообразно отдавать предпочтение препаратам с патогенетическим компонентом действия. Согласно ранее проведенным исследованиям, в клетках гипоталамуса обнаруживается нейромедиатор дофамин, который регулирует идеаторную функцию, моторную активность [26]. В этом контексте вызывает интерес фонтурацетам (Актитропил®), близкий по химическому строению к естественным эндогенным медиаторам. Фонтурацетам используется в клинической практике в качестве ноотропного средства (фармакотерапевтическая группа ATX N06BX). Молекула фонтурацетама активирует дофаминовую передачу, что играет основную роль в стимулирующем действии по отношению к когнитивным функциям. Также фонтурацетам оказывает положительное действие на когницию и нейропластичность через никотиновые ацетилхолиновые и NMDA-рецепторы, что приводит к дополнительной стимуляции процессов памяти и обучения. В отличие от мономодально-специфических ноотропных препаратов, воздействующих на одну из нейромедиаторных систем мозга, фонтурацетам оказывает полимодальное действие, которое клинически проявляется совокупностью таких взаимодополняющих эффектов, как ноотропный, антиастенический, адаптогенный, противосудорожный, антидепрессантный, нейрометаболический и нейропротекторный [27]. По результатам экспериментальных и клинических исследований фонтурацетам значительно превосходит пирацетам по ноотропному, антигипоксическому и антитоксическому действию [28].

В клиническом действии фонтурацетама сочетаются уменьшенный психостимулирующий эффект и анксиолитическая активность, что способствует улучшению фона настроения. Препарат оказывает некоторое анальгезирующее действие, повышая порог болевой чувствительности. Проведенные доклинические эксперименты *in vivo* и *in vitro* подтвердили выраженные ноотропные и нейропротекторные свойства фонтурацетама [29]. Кроме того, эффективность и безопасность данной молекулы подтверждены более чем 50 клиническими исследовани-

ями, в том числе с самым высоким уровнем доказательности – двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми [27, 30]. В комплексной терапии фонтурацетам может использоваться при лечении когнитивных нарушений различного генеза, при хронической ишемии головного мозга, а также при астении (в частности, вызванной постковидным синдромом) [31]. Психостимулирующее действие препарата преобладает в идеаторной сфере. Адаптогенное действие проявляется в повышении устойчивости организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, при низких температурах. Фонтурацетам обладает антиамнестическим эффектом и улучшает холинергическую передачу за счет прямого сродства к Н-холинорецепторам, оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение головного мозга, обладает нейропротективной активностью. При курсовом применении препарата не развиваются лекарственная зависимость, толерантность, «синдром отмены», отсутствуют признаки непродуктивной когнитивной деятельности, такие как «скакки мыслей», непоследовательность в их течении, а также явления инверсии аффекта и зависимости [32]. Накоплена доказательная база по антиастеническому действию фонтурацетама, показано, что препарат эффективно восстанавливает работоспособность, повышает толерантность к нагрузкам, снижает симптомы утомления [32, 33]. Препарат обладает умеренно выраженным эффектом в отношении двигательной активности, в связи с чем мягко улучшает физическую работоспособность [33].

По результатам наблюдательной программы лечения астении реактивного (после перенесенного COVID-19) и органического генеза (на фоне рассеянного склероза) при применение Актитропила (фонтурацетама) в дозе 200 мг/сут в 2 приема с длительностью курса 30 дней (общая продолжительность наблюдения – 60 дней) отмечалось снижение выраженности астенического синдрома, что подтверждалось оценками по специализированным шкалам измерения выраженности астении [32]. Также было установлено статистически значимое уменьшение степени депрессии и тревоги – это представляется чрезвычайно важным для пациентов с органической астенией на фоне рассеянного склероза, т. к. при включении в программу у 90% участников с рассеянным склерозом была выявлена достоверно выраженная депрессия. Наряду с этим результаты подтвердили значительный анксиолитический эффект препарата у пациентов с астеническим синдромом при рассеянном склерозе. У всех участников, независимо от генеза астении, выраженность астенических проявлений снижалась не только во время применения препарата, но и в отсроченном периоде через 60 дней после окончания курса лечения [32].

Было изучено антиастеническое действие фонтурацетама при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. Было показано, что в суточной дозе 200 мг он эффективен в отношении проявлений астенического синдрома и психоэмоциональных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона различной степени тяжести [34].

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает высокой биодоступностью (100%) [27]. Что касается доказательств безопасности, по данным доклинических исследований установлено, что фонтурацетам в пероральных формах проявляет токсичность в дозировках, многократно превышающих терапевтические, что позволяет отнести препарат к IV классу малотоксичных лекарственных веществ по классификации Hodge и Sternier и к 5-му классу опасности

# Психоневрология

по согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ GHS [29]. Применение препарата в течение 30 дней не вызывало статистически значимых изменений исследуемых биохимических показателей крови и состояния костного мозга. Также фонтурацетам в экспериментах не оказывал раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник.

Исследователи отмечают, что фонтурацетам высокоеффективен в лечении симптомов астении, отчетливый эффект наблюдается уже с первой дозы препарата [35]. Препарат значительно уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный трепет рук, а также оказывает выраженное психостимулирующее действие на идеаторную сферу: ускоряется течение мыслей, процесс принятия решений, появляется ощущение «прилива сил» [35]. Во всех исследованиях делается вывод о том, что фонтурацетам может быть рекомендован к применению пациентам с астеническим синдромом, в том числе соматогенной природы, в качестве дополнения к терапии основного заболевания [27-33].

## Заключение

Астенический синдром является субъективным симптомокомплексом, развивающимся как самостоятельно, так и на фоне соматических и неврологических заболеваний, а также после перенесенных инфекций [1, 3, 5, 10]. Ведущей теорией патогенеза астении является сенсибилизация гипоталамических структур с дальнейшей передачей патологического возбуждения нейронам лимбической системы, что обуславливает характерный астенический симптомокомплекс [5]. Наличие астении является поводом для более детальной клинической и параклинической оценки пациента [16-19].

Терапия астении складывается из медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Физические нагрузки должны быть дозированными, их можно дополнять гимнастикой, плаванием, массажем, что повышает эффективность лечения [24, 25]. Медикаментозные вмешательства чаще всего подразумевают назначение ноотропных препаратов, многие исследователи указывают на целесообразность подбора средств с дофаминергической активностью – одним из таких препаратов является Актитропил (фонтурацетам). Доказанное сочетание мягкого психостимулирующего действия, анксиолитического, противотревожного, идеаторного эффектов складывается в итоге в антиастенический концепт, положительное влияние которого подтверждено в целом ряде исследований [28-35]. ■

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю. Астенические расстройства. История и современность. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (6): 131-136. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>.
- [Chutko L. S., Surushkina S. Yu. Asthenic disorders. History and modernity. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2020; 120 (6): 131-136. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>. (In Russ.)]
2. Kjeldsberg M., Tschudi-Madsen H., Bruusgaard D., Natvig B. Factors related to self-rated health: a survey among patients and their general practitioners. Scand J Prim Health Care. 2022; 40 (2): 320-328. DOI: 10.1080/02813432.2021.2022341.
3. Васенина Е. Е., Ганькина О. А., Левин О. С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (5): 23-29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>. [Vasenina Ye.Ye., Gan'kina O.A., Levin O.S. Stress, asthenia and cognitive disorders. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2022; 122 (5): 23-29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>. (In Russ.)]
4. Акарачкова Е. С. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 1 (2): 48-54. [Akarachkova Ye. S. Chronic fatigue and approaches to its treatment. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2010; 1 (2): 48-54. (In Russ.)]
5. Young P., Finn B. C., Bruetman J., Pellegrini D., Kremer A. Enfoque del síndrome de astenia crónica [The chronic asthenia syndrome: a clinical approach]. Medicina (B Aires). 2010; 70 (3): 284-292.
6. Wessely S., Chalder T., Hirsch S., et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. Am. J. Public Health. 1997; 9 (87): 1449-1455.
7. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., Bhugra D. K., Furukawa T. A. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. J Psychosom Res. 2008; 64 (4): 357-362. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.12.003.
8. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
9. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group. Ann Intern Med. 1994; 121 (12): 953-959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
10. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 1: 40-45. [Dyukova G. M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya. 2012; 1: 40-45. (In Russ.)]
11. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. РМЖ. 2016; 13: 824-829. [Kotova O. V., Akarachkova Ye. S. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. RMJ. 2016; 13: 824-829. (In Russ.)]
12. Mackay A. A. Paradigm for Post-Covid-19 Fatigue Syndrome Analogous to ME/CFS. Front Neurol. 2021; 12: 701419. DOI: 10.3389/fneur.2021.701419.
13. Электронный ресурс <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Дата обращения 24.09.2023. [Electronic resource <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Accessed 24.09.2023.]
14. Deumer U. S., Varesi A., Floris V., et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. J Clin Med. 2021; 10 (20): 4786. <https://doi.org/10.3390/jcm10204786>.
15. Nakatomi Y., Mizuno K., Ishii A., Wada Y., Tanaka M., Tazawa S., et al. Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: an 11C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med. 2014; 55: 945-950. 10.2967/jnumed.113.131045.
16. Giménez Roca C., Felipe Villalobos A., Cambra Lasaosa F. J., Prada Martínez F., Caffarena Calvar J. M., Jou Muñoz C. Fiebre, astenia, mialgia y soplo por mixoma cardíaco [Fever, asthenia, myalgia and murmur due to cardiac myxoma]. An Pediatr (Barc). 2013; 79 (4): 257-260. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.02.018.
17. Cobelschi C., Maier A., Hoga M. D., Gheorghiu A. R., Toader I. Splenic Tuberculosis – Case Report. Chirurgia (Bucur). 2016; 111 (2): 165-169.
18. Pirenne D., Mairiaux P. Asthénie et troubles visuels chez un peintre de 48 ans [Asthenia and visual impairment in a 48-year old painter]. Rev Med Liege. 2002; 57 (12): 785-788.

19. Жукова И. А., Колупаева Е. С., Жукова Н. Г. Болезнь Паркинсона и астенический синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (11): 60-63.  
 [Zhukova I. A., Kolupayeva Ye. S., Zhukova N. G. Parkinson's disease and asthenic syndrome. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2018; 118 (11): 60-63. (In Russ.)]
20. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. Neurology. 1967; 17 (5): 427-442.
21. Barone P., Antonini A., Colosimo C., Marconi R., Morgante L., Avarelo T. P., Bottacchi E., et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 24 (11): 1641-1649. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>.
22. Hagell P., Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80 (5): 489-492. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159772>.
23. Bauer V., Aleric Z., Jancic E. Comparing voice self-assessment with auditory perceptual analysis in patients with multiple sclerosis. Int Arch Otorhinolaryngol. 2015; 19 (2): 100-105. DOI: 10.1055/s-0034-1397332.
24. Fulcher K. Y., White P. D. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 69 (3): 302-307. DOI: 10.1136/jnnp.69.3.302.
25. Moss-Morris R., Sharon C., Tobin R., Baldi J. C. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. J. Health Psychol. 2005; 10 (2): 245-25913.
26. Van den Pol A. N., Cao V., Belousov A. B. Dopamine enhancement and depression of glutamate-regulated calcium and electrical activity in hypothalamic neurons. J Neurophysiol. 1996; 76 (6): 3934-3948. DOI: 10.1152/jn.1996.76.6.3934.
27. Федин А. И. и др. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Нервные болезни. 2010; 3. [Fedin A. I. i dr. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nervnyye bolezni. 2010; 3. (In Russ.)]
28. Мокина Т. В., Антипенко Е. А., Густов А. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Лечебное дело. 2010; 4: 44-47. [Mokina T. V., Antipenko Ye. A., Gustov A. V. Efficacy of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy. Lechebnoye delo. 2010. № 4. P. 44-47. (In Russ.)]
29. Белоусов Ю. Б., Мухина М. А. Фенотропил — ноотропный препарат нового поколения. Качественная клиническая практика. 2005; (3): 1. [Belousov Yu. B., Mukhina M. A. Phenotropil is a new generation nootropic drug. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. 2005; (3). S.1. (In Russ.)]
30. Воронков А. В. и соавт. Влияние новых перспективных актопротекторов на развитие когнитивного дефицита у крыс на фоне истощающих физических нагрузок. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018; 2 (66): 107-111. [Voronkov A. V. i soavt. The influence of new promising actoprotectors on the development of cognitive deficits in rats against the background of debilitating physical activity. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2018. Vol. 66, № 2 P. 107-111. (In Russ.)]
31. Малыгин А. Г. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID. Терапия. 2021; 10: 148-159. [Malyavin A. G. Consequences of coronavirus infection COVID-19: prevalence and approaches to the treatment of Long-COVID symptoms. Terapiya. 2021; 10: 148-159. (In Russ.)]
32. Девликамова Ф. И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. Нервные болезни. 202; 4: 36-46. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12933.
- [Devlikamova F. I. (2022). Efficacy and safety of the drug Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. Nervnyye bolezni, (4), 36-46. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12933 (In Russ.)]
33. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011.
34. Жукова Н. Г., Масенко А. Я., Кузнецова К. С., Кичеров Н. А., Жукова И. А., Гапонова О. В. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 62-68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009. [Zhukova N. G., Masenko A. Ya., Kuznetsova K. S., Kucherov N. A., Zhukova I. A., Gaponova O. V. Neurometabolic therapy in Parkinson's disease. Lechashchi Vrach. 2023; 6 (26): 62-68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009.]
35. Ахапкина В. И., Федин А. И., Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. Атмосфера. Нервные болезни. 2004; 3: 28-32. [Akhapkina V. I., Fedin A. I., Avedisova A. S., Akhapkina R. V. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. Atmosfera. Nervnye bolezni. 2004; 3: 28-32.]

## **Сведения об авторах:**

**Демьяновская Екатерина Геннадьевна, к.м.н., невролог**

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63; доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; gamovaeg@mail.ru

**Васильев Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; alexvasiliev@mail.ru**

**Шмырев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; alexvasiliev@mail.ru**

## **Information about the authors:**

**Ekaterina G. Demianovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; gamovaeg@mail.ru**

**Aleksey S. Vasilev, Cand. of Sci. (Med.), Head of Education, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru**

**Vladimir I. Shmyrev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru**

**Поступила/Received 30.08.2023**

**Поступила после рецензирования/Revised 25.09.2023**

**Принята в печать/Accepted 04.10.2023**

## Актуальные аспекты развития первазивных расстройств

Н. А. Елистратова, <https://orcid.org/0009-0009-9256-4762>, rachelbengaon@gmail.com

В. И. Штурбабин, <https://orcid.org/0009-0006-3181-2214>, vasily.shturbabin@yandex.ru

Л. Д. Хидирова, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>, h\_ludmila73@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

### Резюме

**Цель работы.** Проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной расстройствам аутистического спектра и их распространенности в мире с целью оценки развития и прогрессирования первазивных расстройств. Учитывались публикации не старше 5 лет в специализированных медицинских журналах и руководствах. Была описана актуализированная концепция аутизма в раннем и подростковом возрасте. Приемлемые дизайны научных работ для нашего обзора включали обсервационные описательные и аналитические исследования по типу «случай — контроль» и когортные исследования.

**Результаты.** В настоящее время аутизмом страдает каждый сотый житель планеты. Отмечается неуклонный рост этой патологии по данным Всемирной организации здравоохранения. В обзоре представлены сравнительные данные в разных странах, в том числе с самыми высокими и наиболее низкими показателями аутизма. Кроме того, представлен отчет по мониторингу расстройств аутистического спектра в Российской Федерации, который выявил динамику увеличения численности пациентов по сравнению с 2021 годом на 17%, прирост составил 6771 человек, причем наибольший прирост больных приходится на отдаленные части страны, где, к сожалению, отсутствуют специалисты по данному направлению.

**Заключение.** Несмотря на то, что в зарубежной практике инклузивного образования детей с особыми образовательными потребностями накоплен большой опыт и этой проблеме посвящено много публикаций, данный потенциал нельзя использовать в современной российской школе без адаптации и учета особенностей отечественной образовательной системы. Кроме того, в настоящее время инклузивное обучение детей с расстройствами аутистического спектра является остро дискутируемой научной и практической проблемой и имеет как сторонников, так и противников. Также до сих пор не существует достаточного количества научных исследований, которые оценивали бы эффективность и успешность инклузивного обучения детей с расстройствами аутистического спектра. Таким образом, эволюция взглядов на природу аутизма в отечественной и зарубежной детской психиатрии предполагает эндогенный генез. Надо отметить, что в деонтологическом аспекте подобный подход, возможно, имеет свои преимущества, но в терапии и прогнозе не лишен недостатков.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, ранний детский аутизм, синдром Каннера, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, неспецифическое первазивное нарушение развития, аутизм у детей пубертатного периода.

**Для цитирования:** Елистратова Н. А., Штурбабин В. И., Хидирова Л. Д. Актуальные аспекты развития первазивных расстройств. Лечашний Врач. 2023; 10 (26): 24–31. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.004>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Current aspects of the development of pervasive disorders

Natalya A. Elistratova, <https://orcid.org/0009-0009-9256-4762>, rachelbengaon@gmail.com

Vasiliy I. Shturbabin, <https://orcid.org/0009-0006-3181-2214>, vasily.shturbabin@yandex.ru

Lyudmila D. Khidirova, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>, h\_ludmila73@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

### Abstract

**Objective.** A review of modern Russian and foreign, mainly English-language, literature on autism spectrum disorders and their prevalence in the world was carried out. Publications no older than 5 years, published in specialized medical journals and manuals, were taken into account. An updated concept of autism in early childhood and adolescence was described. Eligible observational study designs for our review included observational descriptive and analytical case-control studies and cohort studies.

**Objective.** Currently, every hundredth inhabitant of the planet suffers from autism and there is a steady increase in this problem according to the World Health Organization. The review provides comparative data across countries, highlighting countries with the highest/lowest rates of autism. In addition, a report on monitoring autism spectrum disorders in the Russian Federation was presented, which revealed

the dynamics of an increase in numbers compared to 2021 by 17%, the increase amounted to 6,771 people and the main percentage of the country's demographic development, in relation to natural population growth, falls on its remote regions. parts where, unfortunately, there are no specialists in this area.

**Conclusion.** Despite the fact that a lot of experience has been accumulated in the foreign practice of inclusive education of children with special educational needs, and many publications are devoted to this problem, this potential cannot be used in a modern Russian school without adapting and taking into account the characteristics of the domestic educational system. In addition, at present, inclusive education of children with autism spectrum disorders is a hotly debated scientific and practical problem and has both supporters and opponents. Also, there is still not a sufficient number of scientific studies that would evaluate the effectiveness and success of inclusive education for children with autism spectrum disorders. Thus, the evolution of views on the nature of autism in domestic and foreign child psychiatry concludes to be of endogenous origin. It should be noted that in the deontological aspect, such an approach may have its advantages, but in therapy and prognosis it is not without its disadvantages.

**Keywords:** autism spectrum disorders, early childhood autism, Kanner syndrome, Asperger syndrome, childhood disintegrative disorder, nonspecific pervasive developmental disorder, autism in pubertal children.

**For citation:** Elistratova N. A., Shturbabin V. I., Khidirova L. D. Current aspects of the development of pervasive disorders. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 24-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.004>

**Conflict of interests.** Not declared.

**A**утизм является нозологией XIX века, обусловленной патофизиологическим нарушением развития головного мозга. Характеризуется выраженным множественным дефицитом социального взаимодействия, а также ограниченными интересами и повторяющимися стереотипными действиями [1]. Термин «аутизм» ввел психиатр Е. Блейлер, рассматривая данное понятие как умение оторвать ассоциации от опытной данности, при этом игнорируя действительные отношения [2]. Первоначально под аутизмом понимали особенность мышления пациентов с шизофренией, основной чертой которых был уход в себя и от реальности [2]. Впервые в 1943 г. американский клиницист Лео Каннер описал синдром, который наблюдал в детской психиатрической практике, и обозначил его как ранний детский аутизм (РДА) [2]. Ключевым нарушением он считал невозможность детей с самого рождения устанавливать отношения с окружающими людьми и правильно реагировать на внешнюю ситуацию. Изначально этот синдром был определен в качестве детской формы шизофрении. В дальнейшем данное расстройство стало носить самостоятельный характер. Причинами Лео Каннер считал расстройство аффективной сферы и органические нарушения. Однако до сих пор не прекращаются споры об этиологии, патогенезе, клинике, лечении и прогнозе проблемы РДА [2].

#### **Сравнительная характеристика стран по распространенности аутизма**

Распространенность аутизма значительно различается в разных странах. Аутизм, или расстройство аутистиче-

ского спектра (ПАС), является заболеванием нервной системы, которым страдают около 168 миллионов человек по всему миру [3]. Однако это число, вероятно, намного выше, поскольку многие случаи остаются не диагностированными из-за отсутствия доступных ресурсов и осведомленности. Кроме того, установлено, что одна треть всех аутических людей проживает в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к диагностике и лечению ограничен или отсутствует [3]. Таким образом, истинный глобальный уровень распространенности остается в значительной степени неизвестным, но, безусловно, можно признать, что показатели быстро растут во всем мире и необходимо сделать больше, чтобы гарантировать, что все страдающие ПАС получают надлежащий уход, независимо от их географического или социально-экономического положения [3].

В последние годы число случаев аутизма возросло. Центр по контролю и профилактике заболеваний объявил в 2021 г., что уровень аутизма в США в 2018 г. находился на уровне 1 ребенок из 44 [4]. Это заметный рост по сравнению с показателями, приведенными в *Scientific American* за 2016 (1 из 68, хотя другие источники утверждают, что к 8 годам показатель еще выше – 1 из 54), 2008 (1 из 88) и 2000 г. (1 из 150). Более того, тенденция роста аутизма, которая восходит к началу 1990-х годов, является глобальным явлением, не ограничивающимся Соединенными Штатами [4]. Преобладающие теории предполагают, что рост в значительной степени обусловлен повышением осведомленности и диагностики аутизма, а не массовым увеличением общего

числа его случаев [4]. Однако аутизм более вероятен у детей пожилых родителей, которых в современном мире становится все больше, и у недоношенных, которые выживают чаще, чем в предыдущие десятилетия [4]. Ни одна причина аутизма не была выявлена, но ранняя диагностика является ключом к улучшению результатов. Хотя от аутизма нет лекарства, с симптомами можно справиться. Зачастую они немного сглаживаются во взрослом возрасте, хотя и не исчезают полностью [4].

По статистике аутизмом в мире страдают более 10 млн человек. Несколько десятков лет назад на 10 000 жителей приходился один аутист. Каждый год их становится на 11-17% больше [5]. В Китае эта цифра еще выше – 20%. Сегодня аутизмом страдает каждый сотый житель планеты [5, 6]. Самые низкие показатели аутизма наблюдались в развитых странах Европы (табл. 1-3). Во Франции самые низкие показатели аутизма – 69,3 на 10 000 человек, или 1 на 144 человека. За ней следует Португалия с показателем 70,5 на 10 000 или 1 на 142 [4]. На рис. 1 представлена динамика роста ПАС у детей по данным Всемирной организации здравоохранения.

Отслеживание показателей аутизма во всем мире является серьезной проблемой по нескольким причинам. Во-первых, не существует единых конкретных критериев оценки и диагностики аутизма. Это расстройство не может быть подтверждено анализом крови, сканированием мозга или любым другим объективным обследованием. Его необходимо диагностировать с помощью экспертизы клинических наблюдений за поведением человека. Во-вторых, даже если бы существовал

# Психоневрология

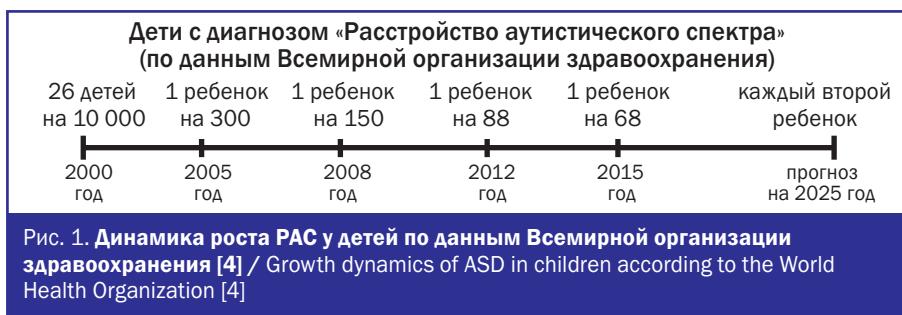


Таблица 3  
10 стран с самыми высокими показателями аутизма [4] / 10 countries with the highest rates of autism [4]

Рейтинг	Страна	Случаи на 10 000
1	Катар	151,2
2	ОАЭ	112,4
3	Оман	107,2
4	Бахрейн	103,3
5	Саудовская Аравия	100,7
6	Кувейт	97,7
7	Иордания	92,1
8	Сирия	91,9
9	Афганистан	91,2
10	Палестина	91,0

Таблица 1  
Рейтинг стран с самыми низкими показателями аутизма [4] / Countries with the lowest rates of autism [4]

Рейтинг	Страна	Случаи на 10 000	Упрощенный показатель
1	Франция	69,3	1 из 144
2	Португалия	70,5	1 из 142
3	Исландия	71,9	1 из 139
4	Норвегия	72,0	1 из 139
5	Италия	72,0	1 из 139
6	Германия	72,2	1 из 139
7	Греция	72,4	1 из 138
8	Австрия	72,6	1 из 138
9	Бельгия	73	1 из 137
10	Испания	73	1 из 137
11	Россия	77,1	1 из 130

Таблица 2  
Пять стран с показателями аутизма выше 100 на 10 000 [4] / Five countries with autism rates above 100 per 10,000 [4]

Рейтинг	Страна	Случаи на 10 000	Упрощенный показатель
1	Катар	151,2	1 из 66
2	ОАЭ	112,4	1 из 89
3	Оман	107,2	1 из 93
4	Бахрейн	103,3	1 из 97
5	Саудовская Аравия	100,7	1 из 99

простой тест «да/нет», многим странам не хватает ресурсов для проведения оценок. В-третьих, многие страны не отслеживают и не сообщают о своих показателях аутизма.

В 2022 г. в Российской Федерации был проведен мониторинг состояния образования обучающихся с РАС [7]. Сбор данных мониторинга проводился органами исполнительной власти субъектов РФ, осуществляющих государственное управление в сфере образования. В ходе мониторинга осуществлялся сбор данных об общей численности обучающихся с РАС в субъектах РФ, о численности детей, подростков и взрослых с РАС, посещающих службы ранней помощи (в системе образования), получающих образование на уровнях дошкольного,

начального общего, основного общего, среднего общего, среднего профессионального, высшего образования [7].

В настоящей аналитической записке рассмотрены статистические данные, предоставленные 85 субъектами Российской Федерации. Мониторинг состояния образования обучающихся с РАС выявил следующую ситуацию в субъектах РФ [7]. Общая численность лиц с РАС, согласно мониторингу 2022 г., составила 45 888 человек. Мониторинг выявил динамику увеличения численности по сравнению с 2021 г. на 17%, прирост составил 6771 человек (рис. 2) [7].

Численность детей с РАС и частота встречаемости РАС сильно отличается в различных регионах России. Соотношение численности страдающих РАС по сравнению с прошлогодними данными по федеральным округам показано на рис. 3 [7].

В целом по всем федеральным округам отмечается достаточно равномерный небольшой (12-18%) прирост численности детей с РАС в системе образования [7].



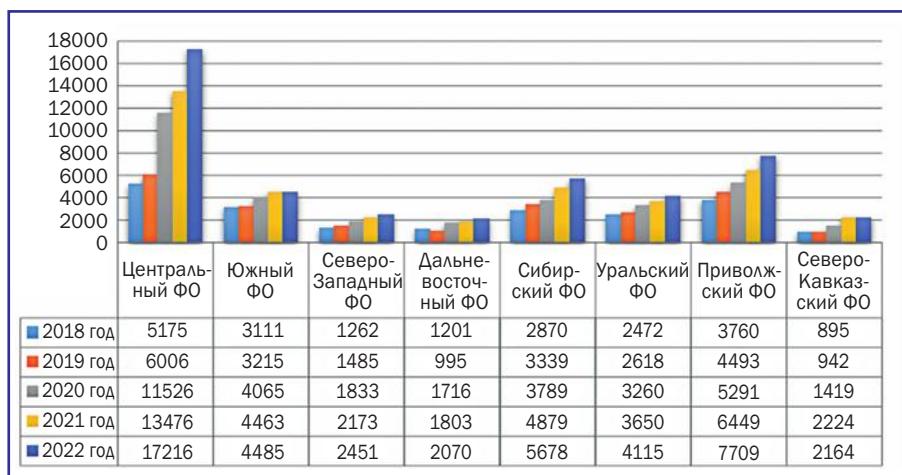


Рис. 3. Динамика численности обучающихся с РАС по федеральным округам [7] / Dynamics of the number of students with ASD by federal districts. Federal resource center for the organization of comprehensive support for children with autism spectrum disorders [7]

### Аутизм у детей разного возраста

Аутизм представляет собой обособление от реальности, отстранение от окружающей среды. Дети с аутизмом избегают зрительных контактов с окружающими и отличаются повышенной мышечной напряженностью [8]. РДА долгое время в классификаторах Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV) относился к группе нарушений психологического развития, довольно разнообразной по составу. В 2013 г. концепция аутизма изменилась [1, 9]. В DSM-V появился термин «расстройства аутистического спектра», включающий аутизм (синдром Каннера), синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и неспецифическое первазивное нарушение развития [9].

На 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (2014) была принята резолюция «Комплексные и согласованные усилия по ведению расстройств аутистического спектра», в которой указывается на необходимость детального изучения аутизма как важной социальной проблемы глобального масштаба [1, 10].

Классификация РДА по степени тяжести по О. С. Никольской представлена на рис. 4.

В поведении детей с подобным диагнозом преобладает склонность к избеганию каких-либо контактов с родными людьми. Также у них воз-

никают сложности с выражением эмоций. Они весьма требовательны в быту. Их выбор делается по необъяснимым для окружающих причинам. При небольшой перемене привычных жизненных условий у этих детей наблюдается резко отрицательная реакция, часто приводящая к истерике или нервному срыву [12]. У детей-аутистов отсутствует привычный для детей интерес к окружающему миру: они не любят играть с обычными игрушками. Порой они выбирают неподходящие для игр предметы – скрепки, булавки, пуговицы, кусочки ткани и т. д. [8].

В зависимости от степени аутизма (а их насчитывается четыре), по мере повышения болезненных проявлений поведение таких детей изменяется

от стремления сохранить постоянство и избегания эмоциональных и физических контактов с окружающим миром до неспособности использовать речь как средство общения, они используют отдельные звуки [13]. Однако больные аутизмом могут цитировать наизусть большие объемы текста, решать в уме сложные математические примеры и задачи.

Самым распространенным проявлением детского аутизма является стремление к одиночеству, обособленности, отсутствие какого-либо интереса к общению с окружающими [14]. Характерны сложности налаживания зрительного контакта, нехватка мимики и жестов. Так же часто возникают трудности понимания эмоционального состояния других людей и выражения своих эмоций и чувств [15]. Для детей с РАС характерны повторяющиеся движения и быстрые действия, а также непроизвольное повторение каких-либо слов или фраз, которые связаны со стремлением поддержания однообразного состояния, а также задержка речи и искажение ее коммуникативной стороны. При условии достаточно развитой речи могут отмечаться немедленные повторы [25]. Подобные речевые обороты не используются для общения: ребенок может произносить их, не обращая внимания на реакцию слушателя, вызывая при этом удивление у окружающих [16].

### Пораженные участки мозга при аутизме

Аномалии в обработке визуальной информации могут оказывать существенное влияние на качество жизни

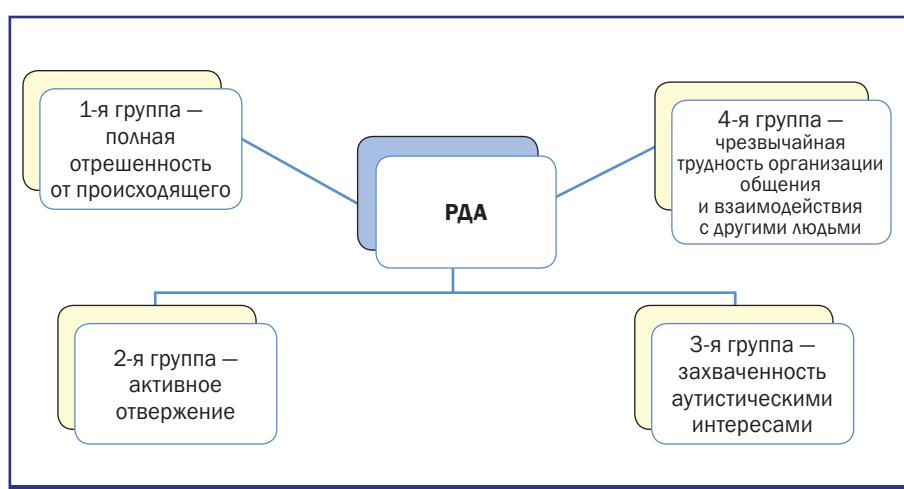


Рис. 4. Классификация раннего детского аутизма по степени тяжести по О. С. Никольской [11] / Classification of early childhood autism according to severity according to O.S. Nikolskaya [11]

# Психоневрология

лиц с аутизмом. Гипотезы и теории, лежащие в основе нейронной этиологии и генетических факторов, ответственных за эти нарушения, а также возможные влияния необычной сенсорной обработки на коммуникацию и поведение, характерные для аутистов, связаны с влиянием этих дисфункций на визуальный анализ. Во всех случаях дети-аутисты были одинаково восприимчивы к иллюзии Эббингауза; как и обычно развивающиеся дети, также проявляли повышенную восприимчивость к иллюзии Мюллера-Лайера и иллюзии Понцо, но только в задаче метода адаптации [17].

E. C. Zachi, T. L. Costa, M. T. S. Barboni с соавт. (2017) считают, что механизмы хроматических потерь в основе нейроанатомической патологии могут быть на ретинальном уровне или свидетельствуют о снижении кортикальной интеграции [18]. Этот результат может отражать различия в критериях полного восприятия, связанных как с повреждением корковых формаций, так и нарушением связей органа зрения и мозжечка. Визуальные нарушения могут привести к отсутствию анализа полного зрительного восприятия при аутистических отклонениях, что в дальнейшем приводит к безразличию по отношению к окружающим на фоне нарушений в эпифизе. За полное образное восприятие и анализ отвечают корковые колонки зрительного анализатора, зрительный бугор, четверохолмия и эпифиз, развитие которого тесно связано с развитием периферической части зрительного анализатора. Также отсутствие полной визуализации может быть связано с нарушением межклеточной сигнализации и связей как в отдельных микро-, так и макроколонках [17].

Соответственно, такие же нарушения происходят и в других отделах коры мозга, связанных с органами чувств. Повреждение аффилировано с нарушениями в шишковидной железе – эпифизе, так как известно, что мозговой песок отсутствует у больных шизофренией и у детей до 3 лет. Эти данные косвенно свидетельствуют о его отношении к сознанию. Установлено, что маниакально-депрессивное состояние пациентов зависит от количества секрецируемого эпифизом серотонина: повышение синтеза сопровождается эйфорией, а понижение – депрессией. С учетом магнитных свойств мозгового песка эти нарушения могут носить характер не только морфологических органических повреждений, но и утра-

ты биофизических и магнитных свойств ткани эпифиза [17].

Большинство исследований нейрохимической дисфункции при аутистических расстройствах выявляют повышенный уровень серотонина. Многочисленные исследования отмечают высокий уровень серотонина в крови 1/3-1/4 аутических детей. Аутизм сопровождается аномалиями как в периферической, так и в центральной серотониновых системах. По мнению ряда авторов, дефицит серотонина в центральной нервной системе (ЦНС) ассоциируется с такими проявлениями аутизма, как аффективные нарушения и повышенная агрессия [14].

Хотя проводимые в последние годы исследования дают несколько противоречивые результаты, там не менее можно говорить о том, что при РАС ведущее место в нейрохимической патологии принадлежит серотонинергической дисфункции. Дальнейшие доказательства причастности серотонина к патогенезу аутистических расстройств были получены при проведении клинических фармакологических испытаний [14, 19].

Пораженные участки мозга при аутизме представлены на рис. 5.

К основным видам аутизма, входящим в Международную классификацию болезней, относятся:

- РДА;
- атипичный аутизм;
- синдром Ретта;
- синдром Аспергера.

РДА – это один из видов аутизма, при котором нарушения психики и поведения ребенка проявляются с первых дней

его жизни. Também для обозначения данного заболевания в медицине используется термин «синдром Каннера». Из 10 тыс. младенцев и детей раннего возраста этот вид аутизма встречается у 10-15 малышей. Мальчики страдают данным синдромом чаще, чем девочки [8]. При аутизме психическое развитие ребенка протекает по-особенному и имеет несколько вариантов. В отечественной коррекционной педагогике и специальной психологии принятая классификация детей с аутизмом О. С. Никольской и соавт. Выделяют четыре группы детей с аутизмом в зависимости от интенсивности поражения аффективной сферы [8, 20]. Дети с наиболее тяжелым видом аутизма относятся к 1-й и 2-й группам.

**1-я группа РДА** является наиболее тяжелой по степени поражения. Характерно бесцельное перемещение в пространстве, отсутствие эмоционального контакта со взрослыми, реакция на внешние и внутренние раздражители очень слабая, болевые пороги снижены, речь отсутствует, хотя понимание может быть не нарушено. Ребенок часто избегает резких стимулов (шум, яркий свет, громкая речь, прикосновения). Именно с детьми этой группы у начинающего специалиста возникает ощущение собственной неодушевленности. Первое время дети никак не реагируют на присутствие нового человека, а если начинают его замечать, то относятся к нему как к неодушевленному предмету [11]. Ребенок часто использует человека, при этом продолжает как бы не видеть и не слышать его. Поведение детей обозначается как «полевое».

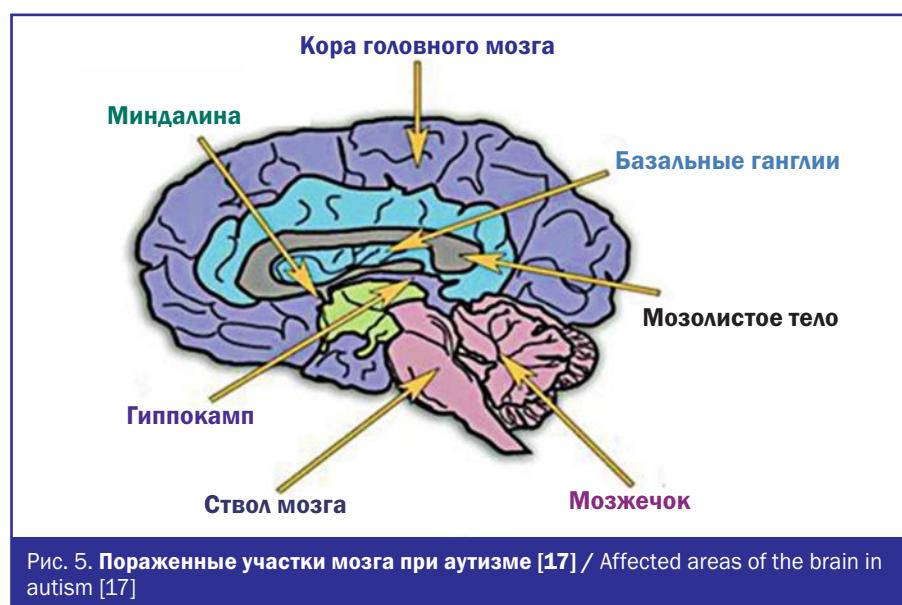


Рис. 5. Пораженные участки мозга при аутизме [17] / Affected areas of the brain in autism [17]

Все окружающее поле захватывает ребенка, но он не может сосредоточиться на чем-либо больше, чем на несколько секунд. По этой причине ребенка с аутизмом часто принимают за слабослышащего, глухого или глубоко умственно отсталого. «Полевое» поведение проявляется в том, что ребенок бегает, скачет, «летает», кружится в пространстве [11]. Дети-аутисты могут месяцами ходить с одной и той же игрушкой, в качестве которой чаще всего выступает неигровой предмет — деревянный брускочек, палочка и т. п. Дети познают окружающий мир через обнюхивание, облизывание, надкусывание и даже разжевывание и съедание предметов. В коллективе такой ребенок присутствует формально [11].

**2-я группа РДА** — активное отвергание, отличается большей активностью. Ребенок реагирует на физические ощущения, активно требует сохранять пространство окружающей среды (одинаковая еда, постоянный маршрут прогулки, тяжело переживают смену одежды и т. д.), вестибулярный аппарат стимулируется прыжками, раскачиваниями вниз головой, речь чаще состоит из однотипных речевых штампов, чрезмерная привязанность к матери, при этом может быть нечувствителен к эмоциям остальных людей. В сравнении с первой группой дети второй группы в большей степени находятся в контакте с окружающей средой, но она ассоциируется у них с источником всепоглощающей тревоги и страха. Формирования контакта с таким ребенком может занимать довольно продолжительное время. При формировании контакта дети могут отвечать агрессией, гневом, криком, раскусыванием предметов. Вследствие этого первое время при установлении контакта таких детей нельзя называть по имени — реакция может быть самой непредсказуемой. Они также предпочитают играть с неигровыми предметами, как и дети первой группы. В процессе длительной коррекционной работы можно сформировать номинальный словарь, но коммуникативная сторона речи остается в зачаточном состоянии. Даже к 8 годам такой ребенок не всегда становится подготовленным к обучению на дому [11].

**3-я группа РДА** — захваченность аутистическими интересами. Дети данной группы имеют больше приверженности к общению, могут вести монологи с эмоциональной окраской, выражать свои потребности. Противоречивость

побуждений, стремление к достижению какой-либо цели часто приводит к быстрой пресыщаемости. Пугливы, тревожны, часто проявляются агрессивные действия, устрашающие сюжеты рисунков. Для данной группы детей характерно: интересы переходят на уровень сверхценных увлечений. Основной контингент детей данной группы чаще всего попадает в специализированные дошкольные коррекционные группы. Их эмоциональный уровень развития более высок в сравнении с первыми двумя группами, и при частой встрече взглядом с собеседником они будут отводить глаза, а при смущении закрывать лицо руками. Эти дети отличаются не только большей разговорчивостью, но и в такой же степени могут утомлять этим окружающих. В большей степени у этого контингента детей речь характеризуется как «попугайная» [11]. Стереотипии в речевых высказываниях, играх, рисунках проявляются в многократном воспроизведении одного и того же [28]. Также отмечаются бредоподобные фантазии. При активной психолого-педагогической коррекции можно помочь ребенку. Такой ребенок имеет возможность обучаться в классе или же на дому.

**4-я группа РДА** испытывает чрезвычайную трудность в организации общения и взаимодействия с другими людьми. Является наименее тяжелой из всех вышеперечисленных. Дети, относящиеся к данной группе, способны к общению, сохраняют свои интеллектуальные функции, речь чаще всего аграмматична, и нарушено употребление местоимений, выражена чрезмерная потребность в защите, одобрении, эмоциональной поддержке со стороны матери, не хватает гибкости и разнообразия поведения, часто возникают ритуальные формы поведения. Круг общения ограничен только близкими и хорошо знакомыми людьми [11, 29]. На первый взгляд, это самая легкая группа детей, наиболее близкая к норме. Не имея серьезных речевых и интеллектуальных нарушений, такие дети могут находиться в массовом дошкольном учреждении. Но чаще всего они производят впечатление детей с задержкой психического развития, имеющих спектр неврологических нарушений. Дети четвертой группы отличаются стеснительностью, пассивностью, безынициативностью, повышенной ранимостью. Для них характерна также особая педантичность, повышенное стремление к порядку, при этом они способны

обращаться за помощью к взрослым. Они очень зависимы от оценки родных и близких. Такие дети способны к обучению и при активной психолого-педагогической помощи могут как обучаться по программе школы 7-го вида, так и по программе массовой школы [11].

Подростковый возраст — это период перехода от детского к юношескому возрасту, в рамках которого происходят гормональные изменения, с одной стороны, и появляются новые социальные роли и задачи, с другой [21]. Несмотря на то, что к началу пубертата нередко наблюдаются значительные улучшения в основной симптоматике РАС, а именно в социальном и когнитивном функционировании, в дальнейшем — в течение нескольких лет или более после наступления половой зрелости — примерно у 30% людей с аутизмом наступает серьезный регресс и снижение достигнутого ранее уровня и качества адаптации. Подобный регресс может быть вызван нерешенными нормативными задачами этого периода по освоению социальных ролей [21]. Так, например, американские ученые G. Picci и K. S. Scherf концептуализируют подростковый возраст как сенситивный период в развитии людей с РАС, отталкиваясь от двухударной модели, которая интегрирует генетические, средовые и возрастные факторы, чтобы объяснить характерные особенности перехода подростков с РАС к взрослой жизни [22].

Исследователи подчеркивают, что именно в этот период происходит столкновение ослабленной еще нарушениями раннего возраста нервной системы с гормональным бумом пубертата, с одной стороны, и новыми, очень тяжелыми для людей с РАС социальными требованиями, с другой [22]. Авторы модели полагают, что первый удар является результатом раннего повреждения в ЦНС и нарушений в развитии нервной системы, включая пренатальное развитие. Эти нарушения ведут к основному дефекту в формировании и развитии нейронных цепей. И наоборот, поврежденные нейронные цепи обусловливают низкие поведенческие результаты и атипичную нервную организацию в младенчестве и детстве [21]. Поврежденная нейронная схема закладывает основу для того, чтобы последующий второй удар попал точно в цель [22]. Этот второй удар происходит в подростковом периоде. Другими словами, они утверждают, что сопутствующая подростко-

# Психоневрология

вому возрасту необходимость решать сложные задачи, связанные с освоением новой социальной позиции, в комплексе с гормональным бумом полового созревания и представляет собой второй удар при аутизме. В результате переход к социальному функционированию, свойственному взрослости, и освоение социальных ролей, характерных для взрослых, оказываются под угрозой [21].

В первую очередь это касается такой важной области, как отношения со сверстниками. Подростки с аутизмом отличаются от нейротипичных сверстников в формировании дружеских отношений. Так, в работе M. O. Mazurek и S. M. Kanne сообщается, что примерно 24% подростков с аутизмом не имеют взаимных отношений со сверстниками, они проводят больше времени с родителями и другими взрослыми [23]. Само понятие дружбы является качественно иным при аутизме: она менее социальна и более сосредоточена на разделении ограниченного круга интересов (например, видеогames) [24]. Это потенциально лишиает подростков с РАС важных контекстов социального обучения и препятствует развитию ключевых социальных навыков (общения, разрешения конфликтов, совместной деятельности и т. п.). В ряде работ также отмечается, что подростки с аутизмом часто подвергаются насмешкам и издевательствам (буллингу) со стороны сверстников [25, 26]. Как и их нейротипичные сверстники, подростки с аутизмом понимают, что их отвергли, и высказывают чувства дистресса, связанные с переживанием социальной изоляции. Это может повышать риск общего ухудшения состояния и развития депрессивных и тревожных расстройств как в подростковом, так и в последующем юношеском периоде [21].

Согласно исследованию Е. В. Малининой, в подростковом периоде нивелируются ранние признаки аутизма, наблюдавшиеся в первые годы жизни пациентов, но при этом формируются более сложные личностные расстройства с нарушением поведения: стереотипное повторяющееся поведение, ригидность и персеверации, импульсивность, нарушения настроения (тревожность, депрессия) [27]. Синдромологически к ним относятся деструктивное, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройства. Клинические особенности РАС в подростковом возрасте, с одной стороны,

отражают возрастную динамику психопатологической картины, с другой — демонстрируют появление феномена коморбидности. Вопрос коморбидности встает в связи с необходимостью думать одновременно и о поведенческих проблемах, и о медикаментозном вмешательстве [27]. ■

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад в создание статьи по следующим пунктам: концепция статьи, разработка дизайна исследования, написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. Божкова Е. Д., Баландина О. В., Коновалов А. А. Расстройства аутистического спектра: современное состояние проблемы (обзор). Современные технологии в медицине. 2020; 2 (12); 111-120.  
[Bozhkova Ye. D., Balandina O. V., Konovalov A. A. Autism spectrum disorders: current state of the problem (review). Sovremenyye tekhnologii v meditsine. 2020; 2 (12); 111-120. (In Russ.)]
2. Подольская О. А., Яковлева И. В. Ранний детский аутизм: особенности и коррекция: учебное пособие. Елец: ФГБОУ ВО «Елецкий государственный университет им. И. А. Бунина», 2020. 83 с.  
[Podolskaya O. A., Yakovleva I. V. Early childhood autism: features and correction: textbook.. Yelets: FGBOU VO "Yeletskiy gosudarstvenny universitet im. I. A. Bunina", 2020. P. 83. (In Russ.)]
3. Показатели аутизма по странам, 2023 г. <https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/>.  
[Autism rates by country, 2023. <https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/>. (In Russ.)]
4. World Population Review// Показатели аутизма по странам в 2023 г.: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/autism-rates-by-country>.
5. Научно-исследовательская лаборатория клинической патопсихологии «САНАТ»: <https://medicus-curat.ru/statistika-autizma-v-mire/>.  
[Research Laboratory of Clinical Pathopsychology "SANAT": <https://medicus-curat.ru/statistika-autizma-v-mire/>. (In Russ.)]
6. Богданов О. Статистика аутизма в мире. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://vawilon.ru/statistika-autizma-v-mire>.  
[Bogdanov O. Statistics of autism in the world. 2017. [Elektronnyy resurs]. URL: <https://vawilon.ru/statistika-autizma-v-mire>. (In Russ.)]
7. Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра / Аналитическая справка о состоянии образования обучающихся с расстройствами аутистического спектра в субъектах Российской Федерации в 2022 году. 2022 г. 21 с.  
[Federal resource center for organizing comprehensive support for children with autism spectrum disorders / Analiticheskaya spravka o sostoyanii obrazovaniya obuchayushchikhsya s rasstroystvami autisticheskogo spektra v sub'yektakh Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu. 2022 g. P. 21. (In Russ.)]
8. Рожкова А. В. Теоретические основы детского аутизма: факторы, проявления, проблемы. Colloquium-journal. 2020; 12 (64): 119-121. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11819.  
[Rozhkova A. V. Theoretical foundations of childhood autism: factors, manifestations, problems. Colloquium-journal. 2020; 12 (64): 119-121. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11819. (In Russ.)]
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub; 2013, <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
10. Sixty-seventh World Health Assembly. Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders. Geneva; 2014. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_17-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_17-en.pdf).
11. Никольская О. С., Баенская Е. Р., Либлинг М. М. Аутичный ребенок. Пути помощи. М.: Теревинф, 2007.  
[Nikol'skaya O. S., Bayenskaya Ye. R., Libling M. M. Autistic child. Ways to help. M.: Terevinf, 2007. (In Russ.)]
12. Сулейманов К. Б. Развитие регуляции поведения как фокус психокоррекции детей дошкольного возраста с расстройствами аутистического спектра. Известия РГПУ им. А. И. Герцена. 2023; 207.  
[Suleymanov K. B. Development of behavior regulation as a focus of psychocorrection for preschool children with autism spectrum disorders. Izvestiya RGPU im. A. I. Gertseva. 2023; 207. (In Russ.)]
13. Башина В. М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999.  
[Bashina V. M. Autism in childhood. M.: Meditsina, 1999. (In Russ.)]
14. Филипова Н. В., Брыльник Ю. Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра. Сибирский медицинский журнал. 2013; 8: 11-15.  
[Filipova N. V., Bryl'nik Yu. B. Neurochemical aspects of the etiopathogenesis of autism spectrum disorders. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 8: 11-15. (In Russ.)]

15. Ирмухамедов Т. Б. Особенности эмоциональной сферы у детей с аутистическими расстройствами. Российский педиатрический журнал. 2019; 5. [Irmukhamedov T. B. Features of the emotional sphere in children with autistic disorders. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2019; 5. (In Russ.)]
16. Баенская Е. Р. Особенности раннего аффективного развития аутичного ребенка в возрасте от 0 до 1,5 лет. Дефектология. 1995; 5: 76-83. [Bayenskaya Ye. R. Features of early affective development of an autistic child aged 0 to 1.5 years. Defektologiya. 1995; 5: 76-83. (In Russ.)]
17. Рева Г. В., Гульков А. Н., Биктулова А. В., Денисова А. С., Шикалова М. С., Рева Д. В., Горбатенко Р. С., Шиндина А. Д., Тудаков В. С., Коробкин А. И., Сергиевич А. А., Рева И. В. Патогенез когнитивных расстройств при аутизме. Современные проблемы науки и образования. 2020; 2. [Reva G. V., Gul'kov A. N., Biktulova A. V., Denisova A. S., Shikalova M. S., Reva D. V., Gorbatenko R. S., Shindina A. D., Tudakov V. S., Korobkin A. I., Sergiyevich A. A., Reva I. V. Pathogenesis of cognitive disorders in autism. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2020; 2. (In Russ.)]
18. Zachi E. C., Costa T. L., Barboni M. T. S., Costa M. F., Bonci D. M. O., Ventura D. F. Losses in Autism Spectrum Disorders. *Front Psychol.* 2017; 30 (8): 1127. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01127.
19. Aman M. G., Kern R. A. Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1989; 28: 549-565.
20. Черепкова Н. В., Иванова Д. А. Особенности психического и речевого развития детей с ранним детским аутизмом. *Science Time.* 2014; 12 (12). [Cherepkova N. V., Ivanova D. A. Features of mental and speech development of children with early childhood autism. *Science Time.* 2014; 12 (12). (In Russ.)]
21. Айсина Р. М. Подростковый возраст как период повышенной уязвимости при аутизме: факторы риска и стратегии профилактики дезадаптивных расстройств. Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития. 2015; 6: 82-87. EDN VCTKJX. [Aysina R. M. Adolescence as a period of increased vulnerability in autism: risk factors and strategies for the prevention of maladaptive disorders. Meditsina: aktual'nyye voprosy i tendentsii razvitiya. 2015; 6: 82-87. EDN VCTKJX. (In Russ.)]
22. Picci G., Scherf K. S. A Two-Hit Model of Autism: Adolescence as the Second Hit. *Clinical Psychological Science.* 2015; 3 (3): 349-371.
23. Mazurek M. O., Kanne S. M. Friendship and internalizing symptoms among children and adolescents with ASD. *J. of Autism and Developmental Disorders.* 2010; 40: 1512-1520.
24. Kuo M. H., Orsmond G. I., Cohn E. S., Coster W. J. Friendship characteristics and activity patterns of adolescents with an autism spectrum disorder. *Autism: The International J. of Research and Practice.* 2013; 17: 481-500.
25. Cappadocia M. C., Weiss J. A., Pepler D. Bullying experience among children and youth with autism spectrum disorders. *J. of Autism and Developmental Disorders.* 2012; 42: 266-277.
26. Rowley E., Chandler S., Baird G., Simonoff E., Pickles A., Loucas T., Charman T. The experience of friendship, victimization and bullying in children with an autism spectrum disorder: Associations with child characteristics and school placement. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2012; 6: 1126-1134.
27. Малинина Е. В., Забозлаева И. В., Патракова А. А. Клинические особенности синдрома Аспергера в подростковом возрасте. Непрерывное медицинское образование и наука. 2020; 2 (15): 14-16. EDN YLDVIV. [Malinina Ye. V., Zabozlayeva I. V., Patrakova A. A. Clinical features of Asperger syndrome in adolescence. Nepreryvnnoye meditsinskoye obrazovaniye i nauka. 2020; 2 (15): 14-16. EDN YLDVIV. (In Russ.)]
28. Клинков В. Н., Ольшевская Н. С., Куличенко А. М. Клинические проявления стереотипных действий при детском аутизме: гендерные различия. Таврический журнал психиатрии. 2018; 2 (83). [Klinkov V. N., Ol'shevskaya N. S., Kulichenko A. M. Clinical manifestations of stereotypical actions in childhood autism: gender differences. Tavricheskiy zhurnal psichiatrii. 2018; 2 (83). (In Russ.)]
29. Филиппова Н. В., Петелева Е. А., Барыльник Ю. Б. Исследование коммуникативных способностей и лексики у детей с ранним детским аутизмом. Теоретическая и экспериментальная психология. 2014; 3. [Filippova N. V., Peteleva Ye. A., Baryl'nik Yu. B Study of communication abilities and vocabulary in children with early childhood autism. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psichologiya. 2014; 3. (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
- Елистратова Наталия Александровна,** студентка 4-го курса фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; rachelbengaon@gmail.com
- Штурбабин Василий Иванович,** студент 5-го курса факультета социальной работы и клинической психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; vasily.shturbabin@yandex.ru
- Хидирова Людмила Даудовна,** д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; h\_ludmila73@mail.ru.
- Information about the authors:**
- Natalya A. Elistratova,** 4th year student of the Faculty of Social Work and Clinical Psychology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; rachelbengaon@gmail.com
- Vasiliy I. Shturbabin,** 5th year student of the Faculty of Pharmacy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; vasily.shturbabin@yandex.ru
- Lyudmila D. Khidirova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; h\_ludmila73@mail.ru
- Поступила/Received 05.07.2023**
- Поступила после рецензирования/Revised 16.08.2023**
- Принята в печать/Accepted 27.09.2023**

## Комплексный подход в лечении вертеброгенной боли

М. Б. Климычева, <https://orcid.org/0000-0001-8904-1092>, mary-ka2000@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603155, Россия, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 41

Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России; 603074, Россия, Нижний Новгород, ул. Маршала Воронова, 20а

### Резюме

**Введение.** Дорсалгия признана одной из глобальных проблем здравоохранения. Патогенетической основой неспецифической боли в спине является вовлечение в патологический дегенеративный процесс мышечно-связочного комплекса, межпозвонкового диска, фасеточного сустава и невральных структур. Точной начала запуска данных процессов можно считать изменения, которые происходят в хондроцитах, приводящие к разрушению хряща и замедлению его регенерации. Данный процесс сопровождается деградацией внеклеточного матрикса с потерей гликозаминогликанов. Понимание патогенетической составляющей вертеброгенной боли диктует необходимость комплексного подхода к лечению данной группы пациентов.

**Цель работы.** Оценить эффективность комплексной терапии болевого синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 пациентов с рентгенологическими признаками спондилеза и спондилоартроза 2-3 стадии. Все пациенты получали комплексную терапию нестероидным противовоспалительным средством и инъекционный курс хондропротектором. Оценка результатов проводилась с использованием опросников и шкал: визуальной аналоговой шкалы оценки боли и оценки состояния здоровья, опросник качества жизни EUROQOL-5D, опросник Освестри.

**Результаты.** На фоне комплексного лечения была отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале с 69 (56-75) до 10 (0-15),  $p < 0,001$  к концу терапии. Повышение качества жизни пациентов по опроснику Освестри (%): умеренные нарушения жизнедеятельности ( $28 \pm 10$ ) до терапии, после завершения курса минимальные нарушения ( $7 \pm 5$ ),  $p < 0,001$ . Большая часть пациентов 60% ( $n = 18$ ) не принимали нестероидное противовоспалительное средство до включения в исследование и уже на старте комплексной терапии 28% ( $n = 5$ ) смогли полностью отказаться от приема нестероидного противовоспалительного средства, отметив уменьшение боли и расширение двигательной активности.

**Выводы.** Проведенное наблюдательное исследование показало положительное влияние комплексного подхода к лечению пациентов с обострением вертеброгенной боли – сочетание нестероидного противовоспалительного средства с хондропротектором, позволив существенно сократить длительность курсового приема нестероидного противовоспалительного средства либо избежать его назначения в случае умеренного болевого синдрома.

**Ключевые слова:** неспецифическая боль в спине, дорсалгия, боль в спине, хроническая боль, хондропротекторы, SYSADOA.

**Для цитирования:** Климычева М. Б. Комплексный подход в лечении вертеброгенной боли. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 32-37. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.005>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## An integrated approach to the treatment of vertebrogenic pain

Maria B. Klimycheva, <https://orcid.org/0000-0001-8904-1092>, mary-ka2000@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Ulyanova str., Nizhny Novgorod, 603155, Russia

Federal Budgetary Healthcare Institution Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 20a Marshal Voronov str., Nizhny Novgorod, 603074, Russia

### Abstract

**Background.** Dorsalgia is recognized as one of the global health problems. The pathogenetic basis of nonspecific back pain is the involvement of the muscular-ligamentous complex, intervertebral disc, facet joint and neural structures in the pathological degenerative process. The starting point for these processes can be considered changes that occur in chondrocytes, leading to the destruction of cartilage and a slowdown in its repair. This process is accompanied by degradation of the extracellular matrix with loss of glycosa-

minoglycans. Understanding the pathogenetic component of vertebrogenic pain dictates the need for an integrated approach in the treatment of this group of patients.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of complex therapy for pain caused by degenerative-dystrophic changes in the spine.

**Materials and methods.** 30 patients with radiological signs of spondylosis and spondyloarthritis of stage 2-3 took part in the study. All patients received complex therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and an injection course of chondroprotector. The results were assessed using questionnaires and scales: VAS pain assessment and health assessment, EUROQOL-5D quality of life questionnaire, Oswestry questionnaire.

**Results.** Against the background of complex treatment, pronounced positive dynamics were noted in the form of regression of pain syndrome on the VAS scale from 69 (56-75) to 10 (0-15),  $p < 0.001$  by the end of therapy. Improving the quality of life of patients according to the Osversti questionnaire (%): moderate impairments ( $28 \pm 10$ ) before therapy, after completion of the course minimal impairments ( $7 \pm 5$ ),  $p < 0.001$ . The majority of patients, 60% ( $n = 18$ ), were not taking non-steroidal anti-inflammatory drugs before inclusion in the study, and already at the start of complex therapy, 28% ( $n = 5$ ) were able to completely stop taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, noting a decrease in pain and an increase in motor activity.

**Conclusion.** The observational study showed the positive effect of an integrated approach in the treatment of patients with exacerbation of vertebrogenic pain – a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs with the chondroprotector, making it possible to significantly reduce the duration of a course of non-steroidal anti-inflammatory drugs or avoid its prescription in case of moderate pain syndrome.

**Keywords:** nonspecific back pain, low back pain, back pain, chronic pain, chondroprotectors, SYSADOA.

**For citation:** Klimycheva M. B. An integrated approach to the treatment of vertebrogenic pain. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 32-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.005>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В**ертеброгенная боль сохраняет ведущие позиции по заболеваемости и причине нетрудоспособности во всем мире. Болевые синдромы в области спины разделяют на первичные (неспецифические) и вторичные (специфические).

Неспецифическая боль в спине в настоящее время признана глобальной мировой проблемой и является одной из ведущих причин временной нетрудоспособности во всем мире [1, 2].

Анатомической основой неспецифической боли в спине являются вовлеченные в патологический дегенеративный процесс следующие структуры: мышечно-связочный комплекс, межпозвонковый диск, межпозвонковые (фасеточные/дугоотростчатые) суставы (ДС), невральные структуры (нервный корешок, твердая мозговая оболочка) [1-6]. Основываясь на биомеханической взаимосвязанности комплекса «диск – два межпозвонковых сустава», описан так называемый дегенеративный каскад: сегментарная дисфункция, нестабильность и стабилизация [1].

В литературных источниках отмечают два основных патофизиологических механизма возникновения боли при спондилоартрозе: дегенеративные изменения сустава, приводящие к раздражению медиальных ветвей задней порции иннервирующего спинномозгового нерва, и гиперплазия суставных отростков, влекущая за собой сужение межпозвонковых отверстий [7].

Болевой синдром при остеоартрозе фасеточных суставов имеет следующие признаки:

- локализуется в спине (преимущественно в паравертебральных точках – проекции ДС);
- усиливается при длительном пребывании в положении сидя, с началом движения и при ходьбе;
- уменьшается в горизонтальном положении;
- ограничивает разгибание (усиливается при отклонении туловища назад) и ротацию;
- дебютирует у пациентов старше 35 лет [1, 8].

Известно, что основным компонентом сустава, подвергающимся дегенерации при остеоартрите, является хрящ, также страдают субхондральные, капсульные, синовиальные и околосуставные структуры. Главные патологические процессы, приводящие к разрушению хряща, происходят в хондроцитах: чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов и прогрессивное замедление reparации хряща. Это приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. При деградации матрикса идет потеря гликозаминонгликанов – главных составляющих макромолекул, сопротивление матрикса хряща воздействию физической нагрузки уменьшается, и поверхность хряща становится чувствительной к повреждению [9].

Золотым стандартом лечения острой неспецифической боли в спине являются препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Однако длительность применения НПВС ограничена ввиду сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных рисков у коморбидных больных. Препаратами выбора при лечении хронической боли являются антидепрессанты, применение которых также может быть ограничено в связи развитием нежелательных явлений или плохой переносимостью.

Высокая распространенность болевых синдромов, связанных с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, заставляет искать дополнительные препараты, уменьшающие болевой синдром, обладающие хорошей переносимостью и безопасностью при необходимости длительного применения. Учитывая, что патогенетической основой неспецифической боли в спине суставной этиологии (фасеточного болевого синдрома) является дегенеративный процесс в хрящевой ткани, оправдано применение препаратов группы SYSADOA (англ.: Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптоматических препаратов замедленного действия в терапии остеоартрита у данной группы пациентов. SYSADOA выделены в отдельную группу лекарственных

# Психоневрология

препаратов Европейской антиревматической лигой (EULAR) и включены в российские и зарубежные рекомендации по лечению остеоартрита и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний наряду с немедикаментозными методами терапии [10, 11]. Хондропротекторы оказывают как симптоматический (анальгетический, противовоспалительный), так и структурно-модифицирующий эффект, замедляя прогрессирование заболевания [11, 12].

SYSADOA – это группа препаратов, которая достаточно разнообразна по качественному и количественному составу активных компонентов. Одним из представителей этой группы является лекарственный препарат Амбене® Био – инъекционный хондропротектор с уникальным составом. Амбене® Био является хондропротектором последнего поколения, сочетающим современные технологии производства и передовой опыт науки. Препарат производится по современной технологии биоэкстракции, что позволяет получить экстракт с определенным количеством действующего вещества (100 мг/мл) и обеспечить предсказуемые результаты терапии. Высокая степень очистки раствора (за счет инновационной системы нанофильтрации) способствует хорошей переносимости препарата. Немаловажным фактором является стабильный pH раствора (5-7), что обес-печивает антигиалуронидазную активность и противовоспалительное действие препарата. А входящие в состав препарата низкомолекулярные пептиды обеспечивают возможность дополнительного обезболивания, уменьшения апоптоза хондроцитов, а также точечной доставки экстракта к пораженным суставам [18].

Целью данного исследования было оценить эффективность препарата Амбене® Био в составе комплексной терапии болевого синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

В задачи исследования входило:

- 1) оценить эффективность курсового применения препарата на выраженность болевого синдрома и качество жизни пациентов с болью в спине и шее;
- 2) проанализировать потребность пациентов с неспецифической болью в спине в применении препаратов группы НПВС на фоне терапии Амбене® Био;
- 3) определить скорость наступления терапевтического эффекта при лечении болевого синдрома на фоне применения препарата SYSADOA.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 40 до 65 лет с вертеброгенной болью, интенсивностью 40-90 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), не получавшие терапию препаратами SYSADOA в течение последних трех месяцев; подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 65 лет, тяжелая соматическая патология, клинически выраженный тревожно-депрессивный синдром – более 11 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), противопоказания к приему препарата.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст составил 52 года  $\pm$  7 лет.

У 18 пациентов определялась вертеброгенная люмбалгия, у 5 – вертеброгенная торакалгия и у 7 – вертеброгенная цер-

викалгия. Клинически преобладала картина фасеточного болевого синдрома, рентгенологически выявлены признаки спондилеза и спондилоартроза, соответствующие 2-3 стадии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

У части пациентов наблюдалось отягощение коморбидного фона. Так, у 5 обследованных выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 7 пациентов – метаболический синдром, у 1 – сочетание АГ и ишемической болезни сердца, у 4 пациентов – ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 30, а у 19 определялась избыточная масса тела.

С целью верификации диагноза всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование. Для оценки интенсивности болевого синдрома и состояния здоровья использовалась ВАШ от 0 до 100 мм [13]. Для определения влияния болевого синдрома на повседневную активность применялся опросник качества жизни EUROQOL-5D, опросник Освестри [14-20], а состояние здоровья оценивалось по ВАШ от 0-100 мм (где 0 – низкая, а 100 – высокая степень здоровья). Также всем пациентам проводился подсчет ИМТ.

Оценка результатов терапии по шкалам и опросникам проводилась при первом визите и после завершения курса терапии Амбене® Био (не позднее 10 дней после заключительной инъекции). Все пациенты успешно завершили полный курс лечения. Нежелательных эффектов не зарегистрировано ни у одного из участников исследования.

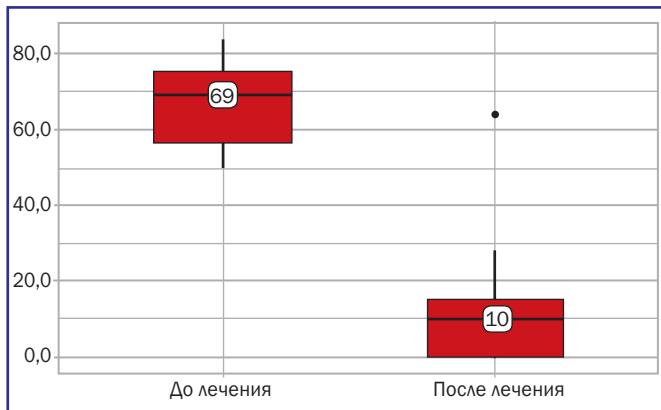
Все пациенты получали комплексную терапию НПВС и инъекционный курс хондропротектором Амбене® Био в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: по 2 мл через день на протяжении 20 дней, всего было выполнено 10 инъекций.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), Microsoft Excel. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок,

Таблица Критерии оценки эффективности терапии [таблица составлена автором] / Criteria for evaluating the effectiveness of therapy [table compiled by the author]			
Критерий оценки	До лечения	После лечения	
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
ВАШ – оценка боли, мм	69 (56-75)	10 (0-15)*	
Опросник EUROQOL-5LD, баллы	8 (8-10)	6 (5-6)*	
ВАШ – оценка состояния здоровья, мм	69 (60-80)	88 (80-95)*	

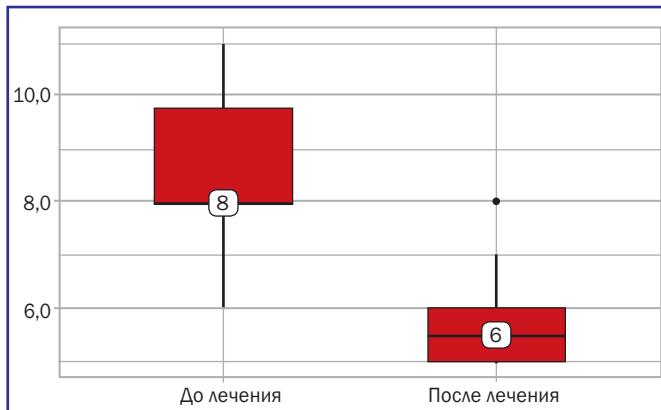
Примечание. \* Статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) между подгруппами.



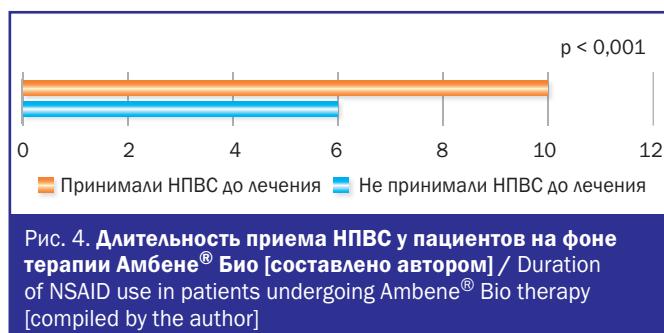
**Рис. 1. Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии по шкале ВАШ, мм [составлено автором] / Dynamics of pain intensity during therapy according to VAS scale, mm [compiled by the author]**



**Рис. 3. Анализ динамики по опроснику Освестри, % [составлено автором] / Analysis of dynamics using the Oswestry questionnaire, % [compiled by the author]**



**Рис. 2. Динамика оценки качества жизни по опроснику EUROQOL-5D, баллы [составлено автором] / Dynamics of quality of life assessment according to the EUROQOL-5D questionnaire, points [compiled by the author]**



**Рис. 4. Длительность приема НПВС у пациентов на фоне терапии Амбене® Био [составлено автором] / Duration of NSAID use in patients undergoing Ambene® Bio therapy [compiled by the author]**

использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. При сравнении количественных показателей в двух несвязанных группах использовался критерий Манна – Уитни.

## Результаты и обсуждение

На фоне комплексного лечения НПВС и Амбене® Био была отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса болевого синдрома. Основные критерии оценки эффективности терапии представлены в табл.

Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ значительно снизилась к концу терапии (рис. 1).

Выявлено положительное влияние терапии и регресса боли на качество жизни пациентов (рис. 2).

Также зафиксирован положительный тренд по оценке состояния здоровья пациентов по ВАШ, которые отметили улучшение своего состояния на 19%. По ВАШ оценки состояния здоровья отмечены положительные статистиче-

ски значимые изменения: показатели до лечения составили 69 (60–80) мм, после – 88 (80–95) мм ( $p < 0,001$ ).

Опросник Освестри дает возможность оценить влияние боли в спине на самообслуживание, сон, общественную жизнь, ходьбу, передвижение в пространстве, способность поднимать тяжести, длительно стоять и сидеть. До начала терапии по опроснику Освестри средний показатель составлял  $28 \pm 10$  (%), что говорит об умеренном нарушении жизнедеятельности: пациент испытывает значительные боль и трудности при сидении, поднимании предметов и стоянии. После завершения курса терапии среднее значение составило  $7 \pm 5$  (%),  $p < 0,001$ , что свидетельствует о минимальных нарушениях, пациент может осуществлять все виды жизнедеятельности (рис. 3).

Таким образом, комплексное лечение обострения вертеброгенной боли, включающее сочетание НПВС с препаратами SYSADOA, показало значимое положительное влияние на боль и улучшение качества жизни.

Терапевтическая необходимость включения хондропротектора Амбене® Био в комплексное лечение больных с неспецифической болью в спине подтверждает и тот факт, что, по нашим наблюдениям, те пациенты ( $n = 12$ ), которые принимали НПВС до включения в исследование на протяжении в среднем 4 (3–7) дней, оценили удовлетворенность терапией по ВАШ на момент включения на 50 (43–52) мм.

После назначения хондропротектора данная группа пациентов продемонстрировала значительную положи-

# Психоневрология

тельную динамику по удовлетворенности терапией — по завершении исследования средний балл составил 90 (85–91),  $p < 0,001$ , что подтверждает необходимость комплексного подхода к терапии данных больных.

Также нами были получены данные, которые подтверждают снижение длительности курсового приема НПВС у пациентов, которым назначена хондропротективная терапия (рис. 4).

Для выявления факторов, влияющих на длительность курса НПВС в рамках исследования, мы провели сравнение в этих двух группах (группа 1 — принимавшие НПВС до исследования и группа 2 — не получавшие НПВС до лечения) по следующим показателям: интенсивность боли по ВАШ, возраст и индекс массы тела на момент включения в исследование.

Также не было выявлено различий в значениях ИМТ, составившего в группе 1  $27 \pm 3$ , а в группе 2 —  $26 \pm 3$ .

Более того, нами было отмечено, что практически 28% ( $n = 5$ ) пациентов в группе, не принимавшей НПВС до исследования, смогли полностью отказаться от приема НПВС уже на старте комплексной терапии, так как отметили уменьшение боли и общую положительную динамику в виде расширения двигательной активности.

Таким образом, можно предположить, что синергетическое действие препарата Амбене® Био позволяет ускорить наступление положительного эффекта в виде уменьшения болевого синдрома и сократить сроки приема НПВС, что особенно важно у коморбидных и пожилых пациентов.

## Заключение

Проведенное наблюдательное исследование показало положительное влияние комплексного подхода к лечению пациентов с обострением вертеброгенной боли — сочетание НПВС с хондропротектором Амбене® Био. Назначение этого препарата позволило существенно сократить длительность курсового приема НПВС, что особенно важно у пожилых и коморбидных пациентов. При умеренном болевом синдроме курсовое применение указанного хондропротектора позволило избежать назначения НПВС. Применение препаратов группы SYSADOA, в частности препарата Амбене® Био, может быть рекомендовано в качестве адъювантной терапии при обострении боли в спине, обусловленной спондилоартрозом. Раннее назначение препарата может влиять на уменьшение курса нестероидных противовоспалительных препаратов, а в случаях умеренной боли — предупреждать прием НПВС. Применение препарата Амбене® Био патогенетически оправдано при вертеброгенной боли в спине, обусловленной спондилоартрозом, учитывая его симптом- и структурно-модифицирующее действие.

## Литература/References

1. Бородулina И. В., Супонева Н. А., Бадалов Н. Г. Неспецифическая боль в спине: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии. РМЖ. 2016; 25: 1699–1704.  
[Borodulina I. V., Suponova N. A., Badalov N. G. Nonspecific back pain: clinical and pathogenetic features and treatment options. RMJ. 2016; 25: 1699–1704. (In Russ.)]
2. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. Lancet. 2016; (10): 140–153.
3. Парфенов В. А., Исаикин А. И. Боли в поясничной области. М., 2018. 200 с.  
[Parfenov V. A., Isaikin A. I. Pain in the lumbar region. M., 2018. P. 200. (In Russ.)]
4. Koes B. W., van Tulder M., Lin C. W., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2010; 19: 2075–2094.
5. Oliveira C. B., Maher C. G., Pinto R. Z., Traeger A. C., Lin C. C., Chenot J. F., van Tulder M., Koes B. W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. Eur Spine J. 2018; 27 (11): 2791–2803.
6. Uritis I., Burshtein A., Sharma M., et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Current Pain and Headache Reports. 2019; 23: 23.
7. Косинская Н. С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. Л.: Медгиз, 1961. 196 с.  
[Kosinskaya N. S. Degenerative-dystrophic lesions of the osteoarticular apparatus. L.: Medgiz, 1961. P. 196. (In Russ.)]
8. Helbig T., Lee C. K. The lumbar facet syndrome. Spine. 1988; 13: 61–64.
9. Туровская Е. Ф., Филатова Е. Г., Алексеева Л. И. Дисфункциональные механизмы хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Лечение заболеваний нервной системы. 2013; 1: 21–28.  
[Turovskaya Ye. F., Filatova Ye. G., Alekseyeva L. I. Dysfunctional mechanisms of chronic pain syndrome in patients with osteoarthritis. Lecheniye zabolevaniy nervnoy sistemy. 2013; 1: 21–28. (In Russ.)]
10. Пилипович А. А., Данилов А. Б. Современные подходы к терапии остеоартроза. РМЖ. 2014; 43.  
[Pilipovich A. A., Danilov A. B. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. RMJ. 2014; 43. (In Russ.)]
11. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019; 49 (3): 337–350.
12. Шавловская О. А. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиций доказательной медицины. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (3): 38–45.  
[Shavlovskaya O. A. The place of SYSADOA drugs in the treatment of degenerative-dystrophic joint diseases in neurological practice from the perspective of evidence-based medicine. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2022; 122 (3): 38–45. (In Russ.)]
13. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г., Шарапова Е. П., Аникин С. Г., Стребкова Е. А., Короткова Т. А., Раскина Т. А., Зонова Е. В., Оттева Э. Н. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartrit-kolennyyh-sustavov-i-metabolicheskiy-sindrom-novye-podhody-k-terapii> (дата обращения: 29.09.2023).  
[Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarkova N. G., Sharapova E. P., Anikin S. G., Strebkova E. A., Korotkova T. A., Raskina T. A., Zonova E. V., Otteva E. N. Osteoarthritis of knee joints and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Scientific and practical rheumatology. 2018. No.2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartrit-kolennyyh-sustavov-i-metabolicheskiy-sindrom-novye-podhody-k-terapii> (accessed: 09/29/2023). (In Russ.)]
14. Williamson A., Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of Clinical Nursing. 2005; 14: 798–804.

15. Боль: руководство для студентов и врачей: учебн. пособие / Под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. М.: МЕДпрессинформ, 2010. 304 с.  
 [Pain: a guide for students and doctors: textbook. Allowance / Pod red. akad. RAMN N. N. Yakhno. M.: MEDpressinform, 2010. P. 304. (In Russ.)]
16. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001; 33 (5): 337-343. DOI: 10.3109/07853890109002087. PMID: 11491192.
17. Brooks R., Boyce K. S., Slap B. EQ-5D: a plea for accurate nomenclature. J Patient Rep Outcomes. 2020; 4 (1): 52. DOI: 10.1186/s41687-020-00222-9. PMID: 32620995; PMCID: PMC733433.
18. Fairbank J. C., Couper J., Davies J. B., et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980; 66: 271-273.
19. Черепанов В. А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность. Хирургия позвоночника. 2009; (3): 93-98.  
 [Cherepanov V.A. Russian version of the Oswestry questionnaire: cultural adaptation and validity. Khirurgiya pozvonochnika. 2009; (3): 93-98. (In Russ.)]
20. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы». [Normative documentation: Pharmacopoeia article for the substance-liquid "Bioactive extract from small sea fish". (In Russ.)]

**Сведения об авторе:**

Климичева Мария Борисовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования

Приволжский исследовательский медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

603155, Россия, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 41;

невролог Федерального бюджетного учреждения здравоохранения

Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-

биологического агентства России, 603074, Россия, Нижний

Новгород, ул. Маршала Воронова, 20а; mary-ka2000@yandex.ru

**Information about the author:**

**Maria B. Klimicheva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;**  
 41 Ulyanova str., Nizhny Novgorod, 603155, Russia; neurologist of Federal Budgetary Healthcare Institution Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 20a Marshal Voronov str., Nizhny Novgorod, 603074, Russia: mary-ka2000@yandex.ru

**Поступила/Received 25.08.2023**

**Поступила после рецензирования/Revised 27.09.2023**

**Принята в печать/Accepted 02.10.2023**

**РАСТВОР ДЛЯ ИНЬЕКЦИЙ**

# АМБЕНЕ<sup>®</sup> БИО

## БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

**ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ**  
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)<sup>1</sup>

**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО  
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА<sup>2</sup>

**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ** –  
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ  
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА<sup>3</sup>

**ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ**  
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЕСА (300-600 Да)<sup>2</sup>

Препарат АМБЕНЕ<sup>®</sup>БИО, ПН-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020  
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ<sup>®</sup>БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций  
 по 1 инъекции через день в течение 20 дней.  
 2. Данилов А.Б., Йипп А.М., Феоктистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.  
 3. Информация предназначена для медицинских работников. Имеются противопоказания. Перед применением рекомендуется ознакомиться с инструкцией

**КОРОТКИЙ КУРС  
10 ИНЬЕКЦИЙ<sup>1</sup>**

**ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ  
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>**

На правах рекламы

**ПРОМОМЕД** ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106  
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

LECHASCHI VRACH, VOL. 26, № 10, 2023, <https://journal.lvrach.ru/>

37

# Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах

М. Д. Ардатская, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, [ma@uni-med.ru](mailto:ma@uni-med.ru)

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования  
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации;  
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

## Резюме

**Введение.** Тревожно-депрессивные расстройства – весьма распространенные психические нарушения, в основе которых лежит патологическая реакция на стресс. Микробиота кишечника представляет собой своеобразный фундамент, обеспечивающий двунаправленную коммуникацию в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» посредством неврологических, метаболических, гормональных и иммунологических сигнальных путей. Многочисленные негативные воздействия окружающей среды и стрессы приводят к нарушениям баланса микробиоты и ее функциональной активности и, как следствие, нарушениям взаимодействия в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг». Длительно сохраняющиеся нарушения микробиоценоза кишечника являются одним из патогенетических звеньев нервно-психиатрических заболеваний и в дальнейшем могут становиться факторами их прогрессирования, запуская целый каскад новых патологических процессов.

**Цель работы.** В обзорной статье представлены современные взгляды и доказательная база, свидетельствующие об эффективности применения психобиотиков при тревожно-депрессивных расстройствах и стрессе.

**Результаты.** Психобиотик на основе бактерии штамма *Lactobacillus plantarum* DR7 благодаря таким эффектам, как модуляция кишечного микробиоценоза, регуляция нейромедиаторных путей, снижение воспаления, способствует уменьшению влияния стресса на организм и улучшению психоэмоционального состояния пациентов при тревожно-депрессивных расстройствах.

**Заключение.** Микробиота кишечника – перспективная мишень терапевтического воздействия при психических расстройствах, индуцированных стрессом. В целях повышения эффективности терапии целесообразно назначение современных пробиотиков узконаправленного действия – психобиотиков.

**Ключевые слова:** тревожно-депрессивные расстройства, психобиотики, микробиота кишечника, *Lactobacillus plantarum* DR7.

**Для цитирования:** Ардатская М. Д. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 38-48. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.006>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders

Maria D. Ardatskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, [ma@uni-med.ru](mailto:ma@uni-med.ru)

Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia

## Abstract

**Background.** Anxiety and depressive disorders are very common mental disorders, which are based on a pathological reaction to stress. The gut microbiota is a kind of foundation that provides bidirectional communication within the microbiota-gut-brain axis through neurological, metabolic, hormonal and immunological signaling pathways. Numerous negative environmental influences and stresses lead to the gut microbiota imbalance and its functional activity disorders and also violate the interaction within the microbiota-gut-brain axis. Long-term gut microbiocenosis disorders can cause the development of neuropsychiatric diseases and in future they can become factors of their progression, triggering a cascade of new pathological processes.

**Objective.** The review article presents modern views and evidence base, indicating the effectiveness of the use of psychobiotics in anxiety and depressive disorders and stress.

**Results.** Probiotic contains *Lactobacillus plantarum* DR7, which is a proprietary psychobiotic able to modulate the gut-brain axis contributing to a balanced mental well-being. Its mechanism of action can be synthetised in three main functions: modulation of gut microbiota, regulation of neurotransmitter pathways and reduction of inflammatory molecules. Thanks to its complex, specific mechanism of action that targets the gut-brain axis, probiotic shows relevant, clinically proven benefits to fight back stress and anxiety in patients with Anxiety and depressive disorders.

**Conclusion.** Gut microbiota is a promising target for therapeutic effects in mental disorders induced by stress. Modern targeted probiotics, psychobiotics, can be administered in order to increase the effectiveness of complex therapy.

**Keywords:** anxiety and depressive disorders, psychobiotics, gut microbiota, *Lactobacillus plantarum* DR7.

**For citation:** Ardatskaya M. D. Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 38-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.006>

**Conflict of interests.** Not declared.

**T**ревожные и депрессивные расстройства являются распространенными и изнуряющими психическими состояниями, которые в совокупности ежегодно поражают около 10% населения земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. каждый восьмой человек на планете, т. е. в общей сложности 970 миллионов человек, страдал психическим расстройством, причем наиболее распространенными были тревожные и депрессивные расстройства [1]. В 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 число людей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, значительно возросло. По предварительным оценкам только за один год распространенность тревожных и серьезных депрессивных расстройств увеличилась на 26% и 28% соответственно [2]. Пандемия COVID-19 создала среду, в которой затрагиваются многие детерминанты психического здоровья; социальные ограничения привели к значительному увеличению распространенности стресса, тревоги и депрессивных расстройств [3].

В основе часто встречающихся психических нарушений лежит патологическая реакция на стресс [4]. Стресс – это неспецифическая реакция организма на любой угрожающий фактор, способная изменить физиологический гомеостаз [5]. Реакция на стресс приводит к изменениям в поведении, которые довольно часты при современном образе жизни из-за большого количества стрессоров, встречающихся в нашей чересчур динамично меняющейся среде [6]. Когда стресс не является нормальной реакцией организма, связанной с естественным стрессором, он классифицируется как психологический стресс, обозначающий различные психические и физические состояния.

Тревожные расстройства характеризуются чувством сильного страха и беспокойства и связанными с этим нарушениями поведения. При этом симптомы носят весьма серьезный характер и приводят к значительному дистрессу или существенным функциональным нарушениям. Выделяют несколько разновидностей тревожных расстройств:

- генерализованное тревожное расстройство (характеризуется чрезмерным чувством тревоги);
- паническое расстройство (характеризуется паническими атаками);
- социальное тревожное расстройство (характеризуется чрезмерным страхом и тревогой при социальных контактах);
- тревожное расстройство, вызванное разлукой (характеризуется чрезмерным страхом или беспокойством в связи с разлукой с людьми, с которыми существует сильная эмоциональная связь), и некоторые другие [7].

Депрессия отличается от обычных перепадов настроения или кратковременных эмоциональных реакций на трудные ситуации в повседневной жизни. Депрессивный эпизод характеризуется ухудшением настроения (что выражается в грусти, раздражительности, чувстве опустошенности) или потерей интереса к любым занятиям в течение большей части дня, практически каждый день, в течение по меньшей мере двух недель подряд. Может присутствовать ряд других симптомов, в частности снижение концентрации, патологическое чувство вины или низкая самооценка, отсутствие веры

в будущее, мысли о смерти или самоубийстве, нарушения сна, изменения аппетита или массы тела, а также ощущение сильнейшей усталости или упадка сил. Люди с депрессией подвержены высокому риску самоубийства [7].

Перечисленные расстройства чрезвычайно многогранны, но все они, как правило, тяжело переносятся, вызывают различные осложнения и даже могут приводить к смерти, а также зачастую могут вариабельно отвечать на медикаментозное лечение первой линии [8], поэтому крайне важно инвестировать временные и финансовые ресурсы в разработку более эффективных мер их коррекции и профилактики.

### **Особенности нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах**

В настоящее время накоплено немало данных о роли микробиоты кишечника в развитии психических расстройств, в том числе связанных со стрессом. Ведутся исследования, направленные на определение специфического микробного профиля кишечника и выявление надежных биомаркеров рисков, связанных с тем или иным заболеванием, что позволит на их основе прогнозировать вероятность развития нарушений и разрабатывать соответствующие лечебные подходы.

Человеческий организм представляет сложнейшую биологическую систему, в которой собственные клетки и сообщества микроорганизмов, населяющие различные биотопы, существуют в самой совершенной форме симбиоза, приносящей пользу обеим сторонам.

С точки зрения химии макроорганизм человека является в большей степени сообществом прокариотических, чем эукариотических клеток: 80% необходимой для его жизнедеятельности энергии образуется в митохондриях эукариотических клеток; 20% всей энергии производят кишечная микробиота, а 90% энергии, требующейся для функционирования клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дают именно кишечные микроорганизмы [9]. Все необходимые пластические, энергетические, метаболические и сигнальные регуляторные соединения высвобождаются из пищевых продуктов за счет полостного, мембранных, внутриклеточного пищеварения, а также их синтеза кишечными микроорганизмами. Регуляторные вещества (так называемые экзогормоны) могут присутствовать в пище или образовываться из нее под действием пищеварительных ферментов макроорганизма и множества энзимов разнообразных бактерий, колонизирующих его кожу и слизистые. Экзогормоны необходимы для функционирования не только пищеварительной системы, но и организма в целом [10].

Специфический и сложный диалог между микробиотой и макроорганизмом осуществляется путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных (сигнальные молекулы) и контактных (через образраспознавающие рецепторы) взаимодействий. В результате внутриклеточных взаимодействий происходит обмен клеточным материалом, микробиота приобретает рецепторы и антигены, становится «своей» для иммунной системы макроорганизма. Посредством такого обмена эпителиальные клетки

# Психоневрология

приобретают бактериальные антигены. Белками TLR и NOD запускается неспецифический и специфический иммунный ответ. Контактными взаимодействиями нормальная микробиота подавляет воспалительные реакции, тормозит пути передачи сигнала, поддерживая тем самым кишечный гомеостаз.

Дистанционное взаимодействие осуществляется через продукцию микробиотой в результате своей жизнедеятельности низкомолекулярных метаболитов, которые являются регуляторами и медиаторами (сигнальными молекулами), регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических и метаболических функций макроорганизма.

В качестве сигнальных молекул, ответственных за дистанционные взаимодействия между микро- и макроорганизмом, выступает ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты:

- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, тир胺ин, серотонин, путрессин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, циклический аденоzinмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), в частности масляная кислота;
- стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот;
- N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротенину, соматостатину, кальцитонину;
- инсулиноподобные белки; белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину;
- бактериоцины, микроцины;
- токсины;
- нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

Контактные взаимодействия реализуются на поверхности эпителия, где иммunoчувствительные клетки разных типов осуществляют активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и других антигенов. К таким клеткам относятся:

- энтероциты – эфферентные датчики сигналов опасности в микросреде, которые, секретируя дефенсины, IgA, хемо- и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы;
- М-клетки, специализированные и расположенные на поверхности лимфоидных фолликулов, которые анализируют среду и переносят антигены из просвета в нижележащие дендритные и другие антигендемонстрирующие клетки;
- дендритные клетки, которые участвуют в иммунном надзоре, могут поглощать и задерживать живые непатогенные бактерии и переносить их в брызговые лимфоузлы, где вызывается местный иммунный ответ.

Кроме того, существует связь между энтероцитами и дендритными клетками посредством выработки медиаторов, приводящих к активизации последних.

Микроорганизмами кишечника путем деструкции и метаболизации попадающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон (устойчивых крахмалов, целлюлозы, полисахаридов, олигосахаридов, пектинов и т. д.), азотсодержащих веществ (различных белков, мочевины, нитратов и т. д.), липидов, нуклеиновых кислот, гликозидов, аминосахаров, хитинов, органических кислот и других компонентов синтезируется большое количество классов и отдельных низкомолекуляр-

ных метаболитов (известно около 25 000 низкомолекулярных соединений микробного происхождения):

- лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации феномена кворум-сенсинга;
- белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях;
- летучие жирные и другие органические кислоты;
- различные белки, пептиды и аминокислоты;
- разнообразные простейшие метаболиты микробных клеток ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и т. д.);
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды;
- витамины;
- амины, полиамины, гормоноподобные субстанции, нейротрансмиттеры;
- полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотеichoевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды и другие;
- антимикробные соединения;
- лектины, биосурфактаны, пигменты и т. д.

Разнообразие и популяционный состав кишечной микробиоты определяют обилие конечных метаболитов. Сбалансированная микробиота создает оптимальный профиль метаболитов.

В последние годы интерес исследователей сосредоточен на изучении сложной двунаправленной коммуникационной оси «микробиота – кишечник – мозг» (the brain – gut – microbiota axis), звенья которой объединяют микробиоту кишечника, собственно кишечник (энтеральную нервную систему – ЭНС) и центральную нервную систему (ЦНС). Блуждающий нерв (*nervus vagus*) – основной парасимпатический нерв вегетативной нервной системы – обуславливает прямое и двунаправленное взаимодействие между кишечником, головным мозгом и ЭНС. При этом более 90% проходящих по блуждающему нерву импульсов исходит от нейронов ЭНС (так называемая восходящая афферентация) и только 10% – от головного мозга к внутренним органам [11-13].

Косвенные связи в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» осуществляются различными соединениями микробного происхождения. Например, нейротрансмиттеры и их предшественники образуются не только при расщеплении пищи, они также могут вырабатываться бактериями. *Escherichia coli* может выделять дофамин, серотонин и норадреналин, а *Lactobacilli* производят серотонин, ГАМК, ацетилхолин и гистамин, которые влияют на ЦНС [14-16]. Серотонину и норадреналину отводится особая роль в патогенетических механизмах тревоги и депрессии в связи с их модулирующими функциями [17]. Данные нейромедиаторы могут инициировать каскад процессов, который вызывает у больных тревогу и постепенно формирует депрессивное состояние. Нарушение регуляции серотонинергической и норадренергической систем приводит к усилиению депрессивной симптоматики [18].

В стрессовых ситуациях повышенные уровни адреналина и норадреналина могут вызывать негативные изменения кишечной микробной композиции, усиливая рост и вирулентность условно-патогенных микроорганизмов. Путем подавления выработки IgA, стимуляции перистальтики и выделения желчи указанные нейромедиаторы способствуют увеличению популяции анаэробных бактерий *Bacteroides* и представителей патогенной микрофлоры [19].

Нейромедиаторные пути тирозина и триптофана, являющиеся важными модуляторами когнитивных функций

и психического здоровья, прямо или косвенно контролируются микробиотой. Лактобактерии и бифидобактерии – важнейшие продуценты аминокислот с нейромедиаторной функцией (триптофана, глицина, тирозина, аспарагиновой кислоты и др.). С одной стороны, нарушение регуляции или сверхактивация катаболизма триптофана в печени до кинуренина может привести к нарушениям иммунной системы и накоплению потенциально нейротоксичных соединений [20]. Предполагается, что при депрессии уровень нейротоксических кинуренинов превалирует над нейропротективными метаболитами, внося негативный вклад в патогенетические механизмы этого заболевания [17]. С другой стороны, триптофан преобразуется в серотонин, недостаток которого ассоциируется с многочисленными аспектами эмоционального поведения, такими как тревога, депрессия, сопереживание и агрессия [21]. А усиленная секреция кортизола повышает активность тирозинтрансаминазы, что переводит обмен тирозина с катехоламинергического на усиление пути синтеза глутамата, в результате за счет снижения объема фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, уменьшается содержание последних, в том числе уровень норадреналина, нейромедиатора, влияющего на бдительность, осознанность, бодрствование и внимание [21]. КЖК способны косвенно влиять на ось «микробиота – кишечник – мозг», индуцируя высвобождение кишечных гормонов – глукагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и лептина, через энтероэндокринные клетки. Эти кишечные гормоны могут взаимодействовать с блуждающим нервом и рецепторами головного мозга [22–24].

Другими важными физиологическими эффектами КЖК являются энергообеспечение эпителия, поставка субстратов липо- и глюкогенеза клеткам макроорганизма, поддержание ионного обмена, антибактериальный эффект и блокировка адгезии патогенов, активация местного иммунитета, регуляция и дифференцировка эпителия. Одна из важнейших КЖК – бутират – отвечает за снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки (колоноцитов) и поддержание их в здоровом функциональном состоянии, регуляцию водно-электролитного баланса в толстой кишке, всасывание избыточной воды в толстой кишке, способствующее предотвращению диареи; регуляцию процессов развития и обновления клеток слизистой оболочки толстой кишки, укрепление защитного барьера слизистой оболочки кишечника, препятствующего повышенной миграции кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в кровоток и развитию ответной воспалительной реакции; снижение висцеральной чувствительности толстой кишки к раздражающим стимулам, в первую очередь к растяжению толстой кишки при ряде состояний. Как минимум половина бактериальных родов, занимающих ключевые позиции в кишечном гомеостазе, относится к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных КЖК – ацетата и пропионата, а также важнейших интермедиаторов микробного метаболизма – лактата, сукцинатами и формиатами [25].

Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях здорового и больного человека. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний. Нормальный состав кишечной микробиоты и ее функциональная активность обеспечиваются только нормальным физиологическим состоянием организма.

К нарушениям баланса кишечной микробиоты приводят различные факторы, включающие ятрогенные воздействия

(применение антибактериальных средств, гормонов, цитостатиков, лучевой терапии, оперативных вмешательств), влияние факторов питания (дефицит пищевых волокон, наличие в пищевых продуктах антибактериальных компонентов, консервантов, красителей и т. п., нерегулярное питание, внезапные изменения режима и рациона питания, несбалансированного по составу нутриентов и миорных компонентов); заболевания внутренних органов, например, острые инфекции ЖКТ; снижение иммунного статуса; использование ксенобиотиков различного происхождения; нарушения биоритмов (в дальних поездках и т. п.), а также всевозможные стрессовые ситуации [26, 27].

Специфические изменения в составе кишечной микробиоты при нервно-психических заболеваниях еще недостаточно хорошо изучены. Однако известно, что при нарушении баланса кишечного микробиоценоза количество нейромедиаторов микробного происхождения может снижаться или увеличиваться, что может отражаться на клинических проявлениях тех или иных нейродегенеративных заболеваний. С возрастом, а также на фоне средовых факторов дисбаланс кишечной микробиоты способствует возникновению эндотоксемии вследствие повышения проницаемости кишечного эпителиального барьера и резко увеличивающейся транслокации в системный кровоток из кишечного тракта эндотоксинов грамотрицательных и мурамилдипептидов грамположительных бактерий, являющихся мощнейшими индукторами хронического воспаления в организме человека [28, 29]. Хронический воспалительный процесс стимулирует повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, могут стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), что приводит к выделению кортизола, способного дополнительно повышать проницаемость кишечника [30].

В исследованиях показано, что микробные эндотоксины (липополисахариды грамотрицательных бактерий, ЛПС) влияют на настроение человека и его когнитивные (познавательные) процессы как через посредничество иммунной системы (чи интэрлейкины и другие продукты, включая нейромедиаторы, действуют на мозг), так и непосредственно, связываясь с Toll-подобными рецепторами на глиальных клетках мозга [31]. Системное введение ЛПС в организм модельных животных приводило к воспалительному процессу в нервной системе и нейродегенеративным процессам [32], вызывало острое тревожное состояние, а также усиление депрессивных симптомов и когнитивных нарушений. Помимо того, индуцированное ЛПС повышение уровней провоспалительных цитокинов изменяет активность нейронов в лимбической области головного мозга. ЛПС также индуцируют повышенное образование цитокинов в ЦНС, нарушая целостность и увеличивая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8].

В некоторых исследованиях показано, что состав кишечной микробиоты у пациентов с депрессией значительно отличается от здорового контроля. В частности, отмечается повышенное количество *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* при уменьшении количества *Firmicutes*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [33–35]. Исследования на животных продемонстрировали аналогичные результаты: в различных моделях депрессии наблюдалось повышение доли *Bacteroidetes* и уменьшение доли *Firmicutes* [36–39]. Кроме того, у пациентов с большим депрессивным расстройством обнаружено уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий вида *Coprococcus* [40], наличие

# Психоневрология

которых отражает такие показатели более высокого качества жизни, как воспринимаемое состояние здоровья, физическое функционирование, жизнеспособность, эмоциональное благополучие, социальное функционирование и т. д.

В исследовании A. Naseribafrouei и соавт. (2014) методом полного секвенирования с использованием генетической платформы *Plumina* выявлена взаимосвязь между профилем кишечной микрофлоры и тревожно-депрессивными расстройствами: на фоне стресса, депрессии, тревоги были избыточно представлены бактерии рода *Alistipes*, а у пациентов с депрессией преобладали бактерии рода *Oscillobacter*, продукцирующие валериановую кислоту [41]. Важно отметить, что валериановая кислота микробного происхождения, конкурентно связываясь с ГАМК-рецепторами, усиливает характерный для пациентов с депрессией дисбаланс ГАМКергической системы головного мозга.

Механизмы влияния нарушений микробиоты на патогенез заболеваний нервной системы в настоящее время являются одной из перспективных областей для изучения, появляется много новой, зачастую противоречивой информации, которая требует дальнейших исследований и уточнений.

## Методы коррекции нарушений микробиоты при тревожно-депрессивных расстройствах

Параллельно изучается терапевтический потенциал пробиотиков в отношении тревожных и депрессивных расстройств. Экспериментальные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что пробиотики могут влиять как на мозг и поведение, так и, что особенно примечательно, на настроение и когнитивные способности человека [42–44].

Потенциальными психотропными пробиотиками являются различные микроорганизмы (табл.) [45–52].

Пробиотики, микроорганизмы или их компоненты, которые при введении в адекватных количествах улучшают здо-

ровье пациентов с психиатрическими проблемами, выделяются в отдельную подгруппу, обозначаемую в литературе как психобиотики [43, 46]. Предполагается, что данный класс микроэкологических средств обладает мощным терапевтическим потенциалом и в ближайшие десятилетия займет свое заслуженное место в лечении целого ряда психических заболеваний и состояний [53].

Психобиотики оказывают влияние на:

- эмоциональные и когнитивные процессы;
- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, выработку глюкокортикоидов (ГКС) при стрессе и воспалительный процесс;
- нервную систему через нейротрансмиттеры (ГАМК, глутамат) и белки (например, brain-derived neurotrophic factor – BDNF – играет ключевую роль в обучении и памяти, снижается при депрессии и беспокойстве).

Механизмы, посредством которых реализуются эффекты психобиотиков, изучены недостаточно. Очевидно, что путей осуществления данных эффектов множество, обозначим только некоторые из них:

- повышение синтеза КЖК и гормонов. КЖК взаимодействуют с энтероэндокринными клетками слизистой оболочки кишечника и катализируют высвобождение кишечных гормонов – холецистокинина, PYY, GLP-1, которые могут проникать через ГЭБ, оказывая влияние на поведение и синтез нейротрансмиттеров. При всасывании через системный кровоток КЖК могут влиять на головной мозг, например, бутират оказывает антидепрессивный эффект, способствует увеличению экспрессии BDNF и концентрации серотонина;
- усиление продукции нейротрансмиттеров в кишечнике, включая дофамин, серотонин, норадреналин, ГАМК, которые, по всей видимости, модулируют нейропередачу в проксимальных синапсах кишечника;
- воздействие на ось «микробиота – кишечник – мозг» через блуждающий нерв, который обеспечивает прямую связь между кишечником и мозгом и может стимулироваться бактериальными продуктами, например, эндотоксинами или провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Вагусный ответ на стимуляцию периферическим воспалением проявляется подавлением высвобождения провоспалительных цитокинов из кишечных макрофагов;

• снижение количества циркулирующих ГКС и провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации последних: повышение уровня ГКС индуцируется стрессом и нарушает проницаемость кишечного барьера, способствует повышенной миграции кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в кровоток и развитию ответной воспалительной реакции. Уменьшение воспаления в кишечнике – один из возможных механизмов снижения уровня депрессии и тревожности;

• индукция экспрессии опиоидных  $\mu$ -рецепторов и каннабиноидов с последующим развитием обезболивающего эффекта, аналогичного морфину, модуляция функций, отвечающих за висцеральное и соматическое восприятие боли [54–57].

Психобиотики нужно принимать живыми и в достаточном количестве (в суточной дозе не менее  $2 \times 10^9$  КОЕ). Средняя продолжительность курса – 4 недели.

Психобиотическим бактериям требуется время для колонизации, это означает, что, подобно антидепрессантам, их необходимо принимать в течение нескольких недель, прежде чем оценивать психологический эффект. Также как и антидепрессанты, психобиотики следует продолжать

Таблица  
Пробиотические штаммы с доказанной эффективностью при психических нарушениях [45–52] / Probiotic strains with proven effectiveness in psychiatric disorders [45–52]

Заболевание	Штамм
Тревожный синдром и депрессия	<i>Lactobacillus pentosus</i> var. <i>plantarum</i> C29, <i>Lactobacillus fermentum</i> NS8, NS9, <i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2809, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactococcus lactis</i> W19, W58, <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175, <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001, <i>Bifidobacterium longum</i> 1714, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v, <i>Lactobacillus plantarum</i> DR7
Стресс	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52, <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175, <i>Lactobacillus gasseri</i> CP230, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>

принимать после получения первого эффекта. В различных исследованиях положительный эффект от приема пробиотиков исчезал в течение нескольких дней после прекращения их приема.

Исследования эффективности психобиотиков проводились преимущественно на животных моделях в условиях индукции стресса и тестирования поведенческих реакций для оценки показателей мотивации, тревоги и депрессии. Исследования у людей пока малочисленны. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M. Messaoudi и соавт. добровольцы принимали смесь пробиотиков (*L. helveticus* и *B. longum*) или плацебо в течение 30 дней. Участники, принимавшие пробиотики, отметили значительное уменьшение общей продолжительности и глубины плохого настроения и состояния дистресса, что сопровождалось достоверным снижением уровня кортизола в суточных образцах мочи [57].

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых изучали связь между приемом пробиотиков и настроением [58, 59]. Интересно исследование, выполненное на студентах-медиках. В течение 8 недель одна часть студентов получала смесь пробиотиков перед экзаменационной сессией, а другая часть – плацебо [60]. В группе, получавшей пробиотики, регистрировались более стабильные нейрофизиологические показатели в период экзаменационной сессии и после ее окончания, что подтверждалось более низким уровнем кортизола в суточной моче и достоверно более высоким уровнем серотонина в крови. Данные показатели сохранялись и в дальнейшем в течение 2 недель после завершения сессии.

В ряде других исследований подтверждено уменьшение тревожности и облегчение депрессии при применении комбинаций пробиотиков [61]. Например, прием препаратов пробиотиков/психобиотиков (*L. casei*) у пациентов с синдромами хронической усталости (СХУ) и раздраженного кишечника приводил к снижению тревожности, ослабляя симптомы стресса. Кроме того, у больных с СХУ наблюдалось обогащение микробиоты ЖКТ за счет лактобацилл и бифидобактерий под влиянием пробиотического штамма *L. casei Shirota* [51]. Комбинация штаммов *L. helveticus* и *B. longum* в составе психобиотика смягчала симптомы депрессии у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда [42].

Молочные продукты, обогащенные психобиотиками, способствуют улучшению настроения и повышению познавательных способностей, а также облегчению тревожных и депрессивных состояний. В частности, в работе M. Lyte показано, что психобиотический штамм *L. rhamnosus* JB-1 может не только облегчать депрессию, но и улучшать память и способности к обучению [62].

Включение в рацион коктейля на основе бактериальных культур *L. acidophilus*, *L. fermentum* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* улучшало когнитивные способности и данные электроэнцефалограммы больных сахарным диабетом [42].

У здоровых добровольцев на фоне орального введения комбинации штаммов *L. helveticus* B0052 и *B. longum* R0175 улучшалось состояние при стрессе, вызванном психологическими факторами [63].

В эксперименте K. Tillisch и соавт. было выявлено, что молочный продукт с *B. animalis* subsp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *L. lactis* subsp. *lactis* снижает интенсивность реакции головного мозга на эмоциональный стимул: при сканировании мозга методом fMRI структуры, отвечающие за восприятие эмоций, были

менее активированы в teste на распознавание эмоций лиц с предъявленных изображений. Согласно опросам испытуемых, на фоне приема психобиотиков ослаблялись чувство печали и агрессивность [64].

Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [52, 65-67].

В последние годы развитие биотиков идет по направлению создания таргетных продуктов, предназначенных для воздействия на конкретные органы и системы человека. Пробиотики пятого поколения – современные специализированные продукты адресного воздействия на микробиоту кишечника с узкими показаниями к применению.

На российском рынке представлен психобиотик Бифистим® Антистресс (Испания). Биологически активная добавка (БАД) Бифистим® Антистресс содержит бактерии штамма *Lactobacillus plantarum* DR7, являющегося запатентованным психобиотиком, способным модулировать ось «микробиота – кишечник – мозг», что ведет к улучшению психического состояния [68, 69].

Бифистим® Антистресс оказывает следующие эффекты:

- модуляция кишечного микробиоценоза: способствует росту бактериальных сообществ, которые связаны с психическим здоровьем, одновременно подавляя рост вредных бактерий;

- регуляция нейромедиаторных путей: способен модулировать экспрессию нескольких ферментов, регулирующих синтез нейроактивных соединений: повышает активность фермента триптофангидроксилазы-2 (TPH2),участвующего в синтезе серотонина, и снижает экспрессию триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO), ответственных за синтез кинуренина, а также тирозингидроксилазы (TH) и дофамин-β-гидроксилазы (DBH), участвующих в синтезе норадреналина; в результате увеличивается выработка серотонина, одновременно снижается уровень кинуренина и поддерживается необходимый уровень норадреналина, что связано с более спокойным состоянием мозга и ослаблением стресса [68];

- снижение воспаления: снижает уровень кортизола и провоспалительных цитокинов – интерферона гамма (ИФН-γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в плазме крови, увеличивает содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [68].

Благодаря комплексному, специальному механизму действия, направленному на регуляцию оси «микробиота – кишечник – мозг», Бифистим® Антистресс демонстрирует релевантные, клинически доказанные преимущества в борьбе со стрессом и тревогой [69].

Психобиотик Бифистим® Антистресс обладает устойчивостью по отношению к агрессивному воздействию кислотности желудочного сока и солей желчных кислот. *L. plantarum* DR7 в составе Бифистим® Антистресс также продемонстрировал хорошую адгезию к муцину в экспериментальных тестах *in vitro*. Безопасность БАД Бифистим® Антистресс обеспечивается отсутствием у штамма *L. plantarum* DR7 генов трансмиссивной устойчивости к антибиотикам, цитотоксической активности и способности продуцировать вредные соединения. Признан безопасным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и имеет статус квалифицированной презумпции безопасности (QPS) Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA). Наконец, психобиотик продемонстрировал хороший антиоксидантный потенциал, а также способность подавлять распространенные желудочно-кишечные патогены [68, 69].

# Психоневрология

Благодаря своему комплексному специальному механизму действия, нацеленному на ось «микробиота – кишечник – мозг», Бифистим® Антистресс демонстрирует релевантные, клинически доказанные преимущества в борьбе со стрессом и тревогой. Эффективность данного психобиотика оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, что отражено в двух недавних публикациях [68, 69]. В исследовании принимали участие 111 пациентов, испытывавших стресс, 1-я группа ( $n = 56$ ) получала психобиотик по одной капсуле в день ( $1 \times 10^9$  КОЕ/сут), 2-я группа ( $n = 55$ ) – плацебо в течение 12 недель.

Через 8 и 12 недель оценивалось психоэмоциональное состояние испытуемых в соответствии со Шкалой депрессии, тревоги и стресса (DASS-42). Показатели стресса и тревожности (DASS-42) были значительно ниже в группе психобиотиков по сравнению с плацебо ( $p = 0,024$ ), как показано на рис. 1.

По общему баллу шкалы DASS-42 наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов стресса, тревоги и депрессии в группе психобиотиков по сравнению с плацебо на 8-й ( $p = 0,022$ ) и 12-й неделе ( $p = 0,044$ ), что отражено на рис. 2.

Уровни кортизола в плазме крови были значительно снижены ( $p = 0,008$ ) у всех испытуемых в группе *L. plantarum* DR7 по сравнению с плацебо, кроме того, наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, включая интерферон- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,006$ ), и повышение концентрации в плазме крови противовоспалительного ИЛ-10 ( $p = 0,035$ ) (рис. 3).

Оценка функциональных когнитивных способностей пациентов проводилась с помощью программы CogState Brief Battery. Полученные результаты показали, что лечение *L. plantarum* DR7 значительно увеличило скорость, необходимую для социально-эмоционального познания ( $p = 0,001$ ), и почти достигло статистической значимости улучшения ассоциированного обучения ( $p = 0,075$ ) в течение 12 недель у всех пациентов по сравнению с плацебо. При этом более выраженный эффект психобиотика отмечался у пациентов старше 30 лет. В частности, в возрастной группе старше 30 лет значительно улучшилась базовая скорость внима-

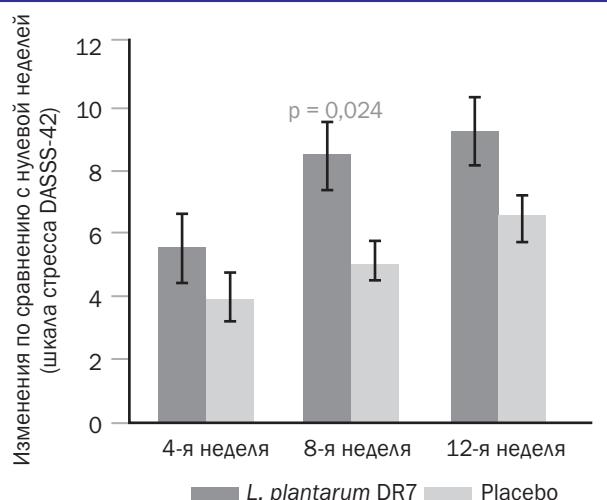


Рис. 1. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на уровень стресса [68, 69] / Effect of taking *L. plantarum* DR7 on stress levels [68, 69]

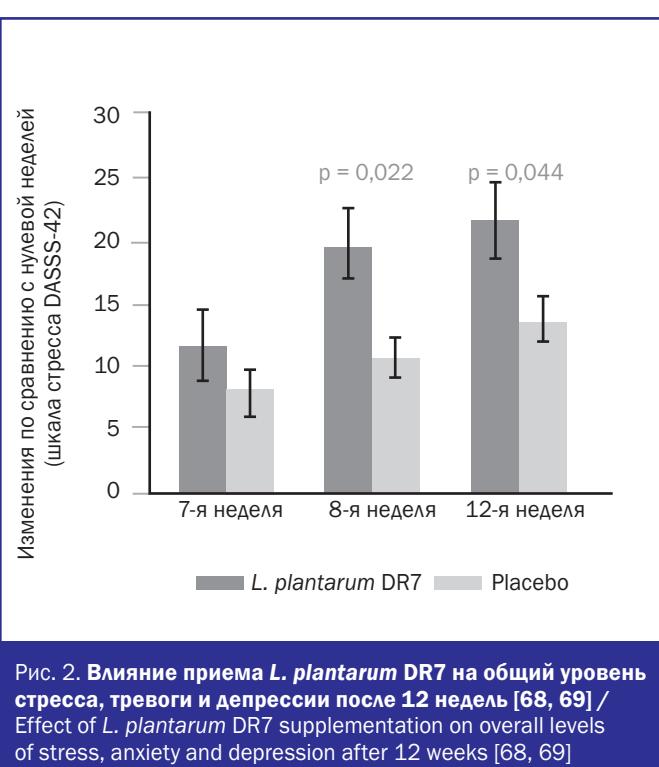


Рис. 2. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на общий уровень стресса, тревоги и депрессии после 12 недель [68, 69] / Effect of *L. plantarum* DR7 supplementation on overall levels of stress, anxiety and depression after 12 weeks [68, 69]

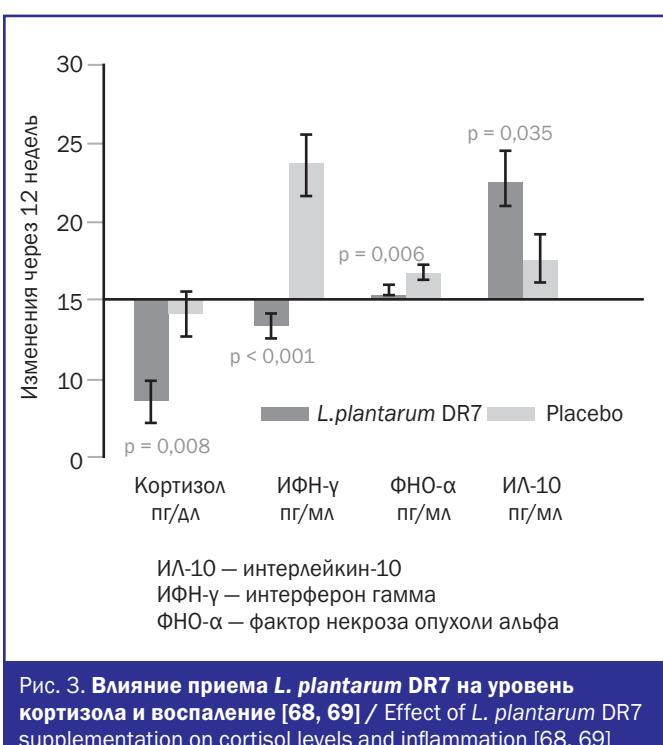
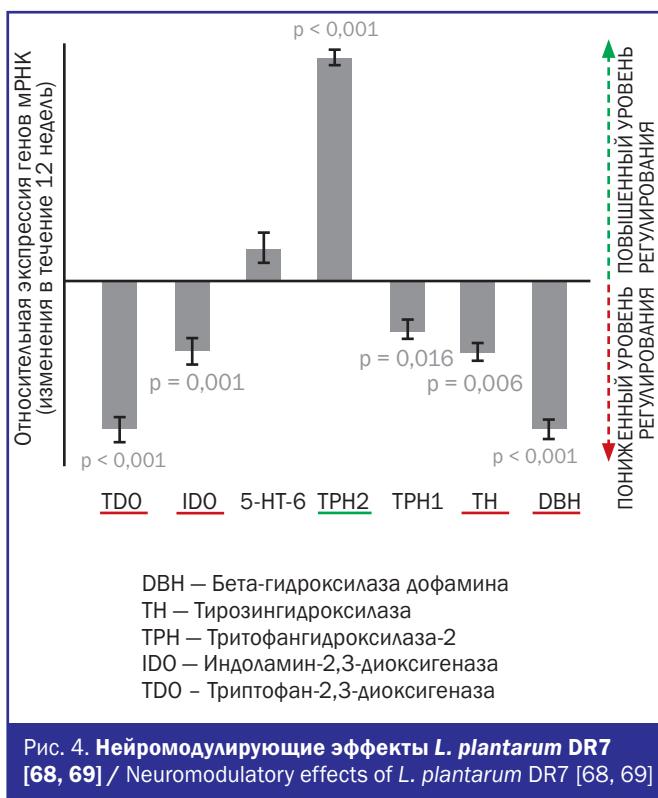


Рис. 3. Влияние приема *L. plantarum* DR7 на уровень кортизола и воспаление [68, 69] / Effect of *L. plantarum* DR7 supplementation on cortisol levels and inflammation [68, 69]

ния по сравнению с плацебо ( $p = 0,034$ ) и незначительно – рабочая ( $p = 0,094$ ) и долговременная память ( $p = 0,080$ ). В группе молодых людей (< 30 лет) наблюдалось значительное улучшение общих показателей вербального обучения и памяти по сравнению с плацебо.

Далее авторами исследования было показано, что психобио-тикс Бифистим® Антистресс способен модулировать уровни нейромедиаторов в плазме крови (рис. 4).



Прием *L. plantarum* DR7 усиливал серотониновый путь, что подтверждалось значительно более низкой экспрессией индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-2,3-диоксигеназы, что сопровождалось существенным увеличением экспрессии триптофангидроксилазы-2. В то же время прием пробиотика *L. plantarum* DR7 модулировал дофаминовый путь через стабилизацию экспрессии тирозингидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы в течение 12 недель по сравнению с плацебо.

Состав и разнообразие кишечной микробиоты изучались методом секвенирования 16s рРНК. Анализ альфа- и бета-разнообразия показал значительные различия в составе микробиоты кишечника в группах психобиотиков и плацебо в течение 12 недель. В частности, статистический анализ альфа-разнообразия показал, что в конце исследования группа плацебо демонстрировала значительно меньшую насыщенность по сравнению с *L. plantarum* DR7 как на уровне класса ( $p = 0,005$ ), так и порядка ( $p = 0,018$ ), а также сниженную равномерность на уровне класса ( $p = 0,034$ ). Анализ бета-разнообразия доказал, что различия в составе кишечной микробиоты постоянно наблюдались после вмешательства между группами психобиотиков и плацебо на уровне класса, порядка и рода ( $p < 0,001$ ). Полученные данные совпадают с приведенными в литературе о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и психического здоровья [70].

Кроме того, G. Liu и соавт. выявили корреляцию между изменениями состава кишечной микробиоты и уровнями нейромедиаторов стресса. По завершении 12-недельного периода лечения группа *L. plantarum* DR7 продемонстрировала изменения в составе кишечной микробиоты по линии типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и классов *Deltaproteobacteria* и *Actinobacteria*. Важно, что данные изменения состава коррелировали с экспрессией нескольких генов, участвующих в синтезе нейромедиаторов стресса, в частности, со снижением уровня дофамин-β-гидроксилазы и триптофан-

2,3-диоксигеназы и увеличением уровня триптофангидроксилазы-2. Дофамин-β-гидроксилаза катализирует превращение дофамина в норадреналин, что свидетельствует о повышенном стрессе, наблюдаемом в группе плацебо с меньшим количеством *Bacteroidetes*, *Bacteroidia* и *Bacteroidales*. По мере повышения уровня кортизола в этой группе активируется норадренергическая система мозга, где запускаются постсинаптические эффекты норадреналина, вызывающие настороженность, осознанность, бодрствование и внимание в условиях стресса. На фоне приема *L. plantarum* DR7 популяции родов *Bacteroidia* и *Bacteroidales* сохранялись в отличие от группы плацебо, что также положительно коррелировало с уровнем триптофангидроксилазы-2, которая преобразует триптофан в серотонин [69]. Таким образом, применение *L. plantarum* DR7 в составе психобиотика Бифистим® Антистресс способствует увеличению видового разнообразия кишечной микробиоты, модулирует уровни нейромедиаторов стресса и улучшает психоэмоциональное состояние пациентов.

### Заключение

Подводя итоги вышесказанному, отметим, что увеличивающаяся распространенность в современном мире психических расстройств, в частности тревожно-депрессивных состояний, определяет целесообразность поиска новых эффективных способов их профилактики и лечения. Изучение сложных механизмов взаимовлияний микробиоты кишечника и физического и психического здоровья человека является сравнительно новой и перспективной областью научных интересов. Доказано, что сбалансированный состав микробиоты кишечника и ее нормальная функциональная активность, обеспечивающая синтез различных бактериальных метаболитов в необходимых объемах, имеют огромное значение для ЦНС в частности и для здоровья организма в целом. Функционирование микробиоты осуществляется через продукцию множества микробных низкомолекулярных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, причем важную роль играют нейрохимические агенты. Ось «микробиота – кишечник – мозг», определяемая как сложное взаимодействие между кишечником (включая кишечную нервную систему), активностью кишечных микробов и ЦНС, может влиять на развитие различных заболеваний головного мозга. В частности, патологические сдвиги в качественном и количественном составе микробиоты и ее измененный метabolизм являются важным фактором развития и прогрессирования нервно-психиатрических расстройств.

Получаемые по результатам недавних исследований данные демонстрируют широкие возможности в области управления состоянием психического здоровья человека при помощи мероприятий, направленных на модуляцию микробного состава кишечника. Психобиотики – современные пробиотики узконаправленного действия, которые содержат специально подобранные штаммы микроорганизмов, могут решать широкий круг задач: уменьшать выраженность системного воспаления за счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов и ослабления воспалительного ответа, купировать проявления тревоги и депрессии, улучшать психоэмоциональное состояние за счет системного влияния на ГГНО и продукцию глюкокортикоидов, оказывать нейрональные эффекты в отношении продукции наиболее значимых нейротрансмиттеров и протеинов, которые контролируют баланс процессов нервного возбуждения и торможения. Таким обра-

зом, появление нового психоактивного Бифистим® Антистресс позволит расширить диапазон средств для борьбы со стрессом и улучшения психоэмоционального состояния пациентов.

## Литература/References

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата обращения 18.06.2023).
2. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Geneva: World Health Organization; 2022// [https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1) (accessed 18.06.2023).
3. Ferraris M., Maffoni M., De Marzo V., Pierobon A., Sommaruga M., Barbara C., Porcile A., Russo C., Ghio L., Clavario P., Porto I. Post-traumatic stress disorder, depression and anxiety symptoms in COVID-19 outpatients with different levels of respiratory and ventilatory support in the acute phase undergoing three months follow-up. *Minerva Med.* 2023; 114 (2): 169-177.
4. Акарачкова Е. С., Байдаятова А. И., Беляев А. А., Блинов Д. В., Громова О. А., Дулаева М. С., Замерград М. В., Исайкин А. И., Кадырова Л. Р., Клименко А. А., Кондрашов А. А., Косиццова О. В., Котова О. В., Лебедева Д. И., Медведев В. Э., Орлова А. С., Травникова Е. В., Яковлев О. Н. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. СПб: Скифия-принт; М.: Профмединпресс, 2020. 138 с. [Akarachkova E. S., Baidaulatova A. I., Belyaev A. A., Blinov D. V., Gromova O. A., Dulaeva M. S., Zamergrad M. V., Isaikin A. I., Kadyrova L. R., Klimenko A. A., Kondrashov A. A., Kosivtsova O. V., Kotova O. V., Lebedeva D. I., Medvedev V. E., Orlova A. S., Travnikova E. V., Yakovlev O. N. Stress: causes and consequences, treatment and prevention. Clinical guidelines. St. Petersburg: Scythia-print; Moscow: Profmedpress, 2020. 138 p. (In Russ.)]
5. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ.; общ. ред. Е. М. Крепса. М.: Прогресс, 1979. 124 с. [Selye G. Stress without distress. Translated; ed. by E. M. Krepss. M.: Progress, 1979. 124 p. (In Russ.)]
6. Fink G. Stress, definitions, mechanisms, and effects outlined: lessons from anxiety. Fink G. Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior. Ed. by G. Fink. Volume 1 of the Handbook of Stress Series. San Diego: Elsevier Inc., 2016. P. 3-11.
7. Психические расстройства. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (дата обращения 18.06.2023). [Mental disorders. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed 06/18/2023). (In Russ.)]
8. Hemmings S. M. J. Gut microbiota and stress-related disorders / Microbiota 16 – October 2022 <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/pro/mikrobiota-kishechnika-i-stressovye-rasstroystva>.
9. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M. J., Tigchelaar E. F., Schirmer M., Vatanen T., et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352: 565-569.
10. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013; 24: PMC3747726.
11. Штрахова А. В., Потороко И. Ю., Иванова Д. Г., Ченченко Д. В. Микробиотический фактор и психика: современные представления о транссистемных связях. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2017; 3 (10): 72-80. [Shtrakhova A. V., Potoroko I. Y., Ivanova D. G., Chenchenco D. V. Microbiotic Factor and Psyche: Modern Outlook on Trans-Systemic Relationships. Vestnik YuUrGU. Seriya «Psihologiya» 2017; 3 (10): 72-80. (In Russ.)]
12. Petra A. I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T. C. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders with Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 2015; 37 (5): 984-995.
13. O'Mahony S. M., Clarke G., Borre Y. E., Dinan T. G., Cryan J. F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277: 32-48.
14. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018; 1693: 128-133.
15. Tsavkelova E., Botvinko I. V., Kudrin V., Oleskin A. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl. Biochem.* 2000; 372: 115-117.
16. Ивашик В. Т., Ивашик К. В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *РЖГК*. 2017; 27 (5): 11-19. [Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *RZhGGK*. 2017; 27 (5): 11-19. (In Russ.)]
17. Узбеков М. Г., Максимова Н. М. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия. *Российский психиатрический журнал*. 2018; 2: 31-39. [Uzbekov M. G., Maximova N. M. Some neurobiological aspects of the pathogenesis of anxious depression and anti-glucocorticoid pharmacotherapy. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2018; 2: 31-39. (In Russ.)]
18. Мухина А. Ю. Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс. Дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2019. 155 с. [Mukhina A. Yu. The relationship between the state of gut microbiota and the nervous system functions under conditions of immobilization stress and the use of taftsin derivative in rats. Diss. ... candidate of medical sciences. Kursk, 2019. 155 p. (In Russ.)]
19. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейрохимии. *Вестн. восстановит. медицины*. 2013; 1: 60-67. [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Biopolitical approach to rehabilitation: the potential role of microbial neurochemistry. *Vestn. vosstanovit. meditsiny*. 2013; 1: 60-67. (In Russ.)]
20. Kelly J. R., Minuto C., Cryan J. F., Clarke G., Dinan T. G. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2021; 234: 4-23.
21. Gibson E. L. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 2018; 77: 174-188.
22. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y. S., Parker H. E., Habib A. M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F. M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the g-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61: 364-371.
23. Everard A., Lazarevic V., Gana N., Johansson M., Stehlman M., Backhed F., Delzenne N. M., Schrenzel J., Francois P., Cani P. D. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014; 8: 2116-2130.
24. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 99-106.
25. Rey F. E., Faith J. J., Bain J., Muehlbauer M. J., Stevens R. D., Newgard C. B., Gordon J. I. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem.* 2010; 285 (29): 22082-22090.
26. Хурса Р. В., Месникова И. Л., Михша Я. С. Кишечная микрофлора: роль в поддержании здоровья и развитии патологии, возможности коррекции. Минск: БГМУ, 2017. 36 с. [Khursa R. V., Myasnikova I. L., Miksha Ya. S. Intestinal microflora: the role in maintaining health and the development of pathology, the possibility of correction. Minsk: BSMU, 2017. 36 p. (In Russ.)]
27. Ардамская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5): 13-50.

- [Ardatskaya M. D., Belmer S. V., Dobritsa V. P., et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117 (5): 13-50. (In Russ.)]
28. Шендеров Б. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б., Прищепа А. В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. Неврология. 2016; 1: 7-13.
- [Shenderov B. A., Golubev V. L., Danilov A. B., Prishchepa A. V. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. Nevrologiya. 2016; 1: 7-13. (In Russ.).]
29. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J. F., Dinan T. G. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience. 2010; 170: 1179-1188.
30. Dinan T. G., Cryan J. F. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J Physiol. 2017; 595 (2): 489-503.
31. Олескин А. В. Взаимодействие симбиотической микробиоты желудочно-кишечного тракта с нервной системой организма-хозяина. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019; 2: 91-100.
- [Oleskin A. V. Interaction of the symbiotic microbiota of the gastrointestinal tract with the nervous system of the host organism. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2019; 2: 91-100. (In Russ.)]
32. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. Frontiers in Integrative Neuroscience. 2018; 12: 1-24.
33. Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain. Behav. Immun. 2015; 48: 186-194.
34. Liu Y., Zhang L., Wang X., et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14: 1602-1611.
35. Aizawa E., Tsuji H., Asahara T., et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. J. Affect. Disord. 2016; 202: 254-257.
36. Park A. J., Collins J., Blennerhassett P. A., Ghia J. E., Verdu E. F., Bercik P., Collins S. M. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25: 733.
37. O'Mahony S. M., Marchesi J. R., Scully P., Codling C., Ceolho A.-M., Quigley E. M. M., Cryan J. F., Dinan T. G. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol. Psychiatry. 2009; 65: 263-267.
38. Yu M., Jia H., Zhou C., Yang Y., Zhao Y., Yang M., Zou Z. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. J. Pharm. Biomed. Anal. 2017; 138: 231-239.
39. Simpson C. A., Diaz-Arteche C., Eliby D., Schwartz O. S., Simmons J. G., Cowan C. S. M. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Clin Psychol Rev. 2021; 83: 101943.
40. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigchelaar E. F., Wang J., Tito R. Y., Schiweck C., Kurihikov A., Joossens M., Wijmenga C., et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Nat. Microbiol. 2019; 4: 623-632.
41. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linluukken A., Wilson R., et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil. 2014; 26 (8): 1155-1162.
42. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. Eur Neuropsychopharmacol. 2016; 26: 78-91.
43. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая

## ПСИХОБИОТИК ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ МЕНТАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ



ДОКАЗАНО  
КЛИНИЧЕСКИ<sup>1,2</sup>

30 капсул

### Lactobacillus plantarum DR7 и ментальное здоровье

- Прием *Lactobacillus plantarum* DR7 снижает симптомы стресса и тревоги, увеличивает скорость ассоциативного обучения, вербального восприятия и запоминания<sup>1</sup>.
- Показана связь между лактобактериями кишечника и генами, моделирующими синтез серотонина и дофамина, что подтверждает гипотезу о пользе пробиотика *Lactobacillus plantarum* DR7 для ментального здоровья<sup>2</sup>.
- *Lactobacillus plantarum* DR7 способствовал восстановлению функции ЖКТ у пациентов в состоянии стресса<sup>2</sup>.

**Способствует уменьшению  
симптомов стресса и тревоги<sup>1</sup>**

**Способствует поддержанию  
когнитивных функций и памяти<sup>1</sup>**

**Повышает устойчивость  
нервной системы к стрессу<sup>2</sup>**

**Дополнен магнием  
и витамином В6, усиливающими  
противостressовый эффект<sup>3</sup>**

1. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study Chong H.X., et al. 2019.

2. *Lactobacillus plantarum* DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults Liu G. et al. 2020.

3. Кадыков А. С. Магний глазами невролога. Нервы, 2006, 1.

СоGP № AM.01.07.01.003.R.000555.10.21



**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ**

РЕКЛАМА

- и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2 (3): 233–243.
- [Oleskin A. V., Shenderov B. A. Probiotics, psychobiotics, and metabiotics: problems and prospects. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2020; 2 (3): 233–243. (In Russ.)]
44. Alli S. R., Gorbovskaya I., Liu J. C. W., Kolla N. J., Brown L., Möller D. J. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sciences*. 2022; 23: 4494.
45. WGO Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics. [(Accessed on 5 October 2018)]; Available online: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения 18.06.2023).
46. Dinan T. G., Stanton C., Cryan J. F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74: 720–726.
47. Misra S., Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 1–7.
48. Nishida K., Sawada D., Kawai T., Kuwano Y., Fujiwara S., Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J. Appl. Microbiol.* 2017; 123: 1561–1570.
49. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D., Małus A., Pawlak K., Waszkiewicz N., Szulc A. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenone concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 100: 213–222.
50. Jeong J. J., Woo J. Y., Kim K. A., Han M. J., Kim D. H. *Lactobacillus pentosus* var *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats. *Lett ApplMicrobiol.* 2015; 60 (4): 307–314.
51. Rao A. V., Bested A. C., Beaulne T. M., Katzman M. A., Iorio C., Berardi J. M., et al. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009; 1 (1): 6.
52. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61 (3): 355–361.
53. Sharma R., Gupta D., Mehrotra R., Mago P. Psychobiotics: the next generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol.* 2021; 78 (2): 449463.
54. Андреева И. В., Толпиго А. В., Андреев В. А., Азизов И. С., Гольман И. А., Осипова Н. Н., Привольнев В. В., Степюк О. У., Соколовская В. В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 2 (24): 108–133. [Andreeva I. V., Tolpygo A. V., Andreev V. A., Azizov I. S., Golman I. A., Osipova N. N., Privolnev V. V., Stetsiuk O. U., Sokolovskaya V. V. Psychobiotics: a new way in psychopharmacology, or How do bacteria manage our brain? Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2022; 2 (24): 108–133. (In Russ.)]
55. Захарова И. Н., Лаврова Т. Е., Талызина М. Ф., Мачнева Е. Б. Новый взгляд на пребиотики: гипотезы, тенденции, доказательства. Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum. 2017; 3: 26–33. [Zakharova I. N., Lavrova T. E., Talyzina M. F., Machneva E. B. A new look at prebiotics: hypotheses, trends, evidence. Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum). 2017; 3: 26–33. (In Russ.)]
56. Ивашин В. Т., Ивашин К. В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. РЖГК. 2018; 28 (1): 4–12. [Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. RZhGGK. 2018; 28 (1): 4–12. (In Russ.)]
57. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105: 755–64.
58. Rohrscheib C. E., Brownlie J. C. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system. *Springer Sci Rev.* 2013; 1: 133–140.
59. We-Hsien L., Hsiao-Li C., Yen-Te H., et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS 128 in germ-free mice. *Behaviour Brain Res.* 2016; 298 (1): 202–209.
60. Kato-Kataoka A., Nishida K., Takada M., et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol.* 2016; 82: 3649–3658.
61. Foster J. A., Lyte M., Meyer E., Cryan J. F. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19 (5): pyv114.
62. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *Plos Pathogen.* 2013; 9 (11): 1003726.
63. Kerr R. G., Pradhan P., Samal D., et al. Probiotics: the ultimate nutritional supplement. *Microbial Biotechnology.* V. 2. Application in Food and Pharmacology. Ed. by J. K. Patra, G. Das, H.-S. Shin. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. P. 141–152.
64. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterol.* 2013; 144: 1394–1401.
65. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immunol.* 2015; 48: 258–264.
66. Sawada D., Kuwano Y., Tanaka H., et al. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 relieves fatigue and stressrelated symptoms in male university ekiden runners: A double blind, randomized, and placebo controlled clinical trial. *J Funct Foods.* 2019; 57: 465476.
67. Nishida K., Sawada D., Kuwano Y., et al. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1859.
68. Chong H. X. et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10: 355–373.
69. Liu G., Chong H. X., Chung F. Y. L., Li Y., Liong M. T. *Lactobacillus plantarum* DR7 modulated bowel movement and gut microbiota associated with dopamine and serotonin pathways in stressed adults. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1–16.
70. De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2015; 6: 207–213.

## Сведения об авторе:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1A; ma@uni-med.ru

## Information about the author:

Maria D. Ardatskaya, Dr. of Sci. (Med.) Professor of the Gastroenterology Department at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshal Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia; ma@uni-med.ru

Поступила/Received 27.06.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.07.2023

Принята в печать/Accepted 14.08.2023



## Вскрмливание недоношенных на амбулаторном этапе

В. А. Сквортцова<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, [vera.skvortsova@mail.ru](mailto:vera.skvortsova@mail.ru)

Е. Л. Пинаева-Слыши<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5367-9625>, [pinaevaslysh.e@gmail.com](mailto:pinaevaslysh.e@gmail.com)

И. А. Белокрылов<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, [ivan\\_belogrylov@mail.ru](mailto:ivan_belogrylov@mail.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимировского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38

### Резюме

**Введение.** В статье освещаются ключевые моменты доклада о вскармливании недоношенных на амбулаторном этапе, представленного главным научным сотрудником лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, профессором кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимировского, доктором медицинских наук Верой Алексеевной Сквортцовой совместно с Евгенией Леонидовной Пинаевой-Слыши на Научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья», которая состоялась 29 сентября в рамках XXIV Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя».

**Цель работы.** Рассмотреть возможности вскармливания недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на амбулаторном этапе, представив наиболее оптимальные варианты, к числу которых относится длительное применение обогатителей грудного молока при грудном вскармливании, а при искусственном — использование до 52 недель постконцептуального возраста специализированной смеси для недоношенных детей, а также введение прикорма с целью коррекции нутритивной недостаточности.

**Заключение.** Благодаря разработанной отечественным производителем в сотрудничестве с ведущими неонатологами страны специализированной смеси для вскармливания глубоко недоношенных младенцев, которая может использоваться не только в стационаре, но и после выписки из него, появилась возможность улучшить показатели физического и когнитивного развития таких детей и повлиять на динамику процесса догоняющего роста.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, нутритивный дефицит, неонатология, специализированная смесь, прикорм.

**Для цитирования:** Сквортцова В. А., Пинаева-Слыши Е. Л., Белокрылов И. А. Вскрмливание недоношенных на амбулаторном этапе. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 49-53. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.007>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Feeding of premature infants at the outpatient stage

Vera A. Skvortsova<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, [vera.skvortsova@mail.ru](mailto:vera.skvortsova@mail.ru)

Evgenia L. Pinaeva-Slysh<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5367-9625>, [pinaevaslysh.e@gmail.com](mailto:pinaevaslysh.e@gmail.com)

Ivan A. Belokrylov<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, [ivan\\_belogrylov@mail.ru](mailto:ivan_belogrylov@mail.ru)

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119296, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 2, b. 1

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky, 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

### Abstract

**Background.** The article highlights the key points of the report on the feeding of premature infants at the outpatient stage, presented by the chief researcher of the Laboratory of Nutrition of healthy and sick children of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Neonatology Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Doctor of Medical Sciences Vera Alekseevna Skvortsova together with Evgenia L. Pinaeva-Slysh at the Scientific and Practical Conference "Interdisciplinary aspects of Women's and Children's health", which took place on September 29 as part of the XXIV All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child".

*Objective.* To consider the possibilities of feeding deeply premature babies with very low and extremely low birth weight at the outpatient stage, presenting the most optimal options, which include the long-term use of breast milk fortifiers during breastfeeding, and with artificial – the use of a specialized mixture for premature babies up to 52 weeks of postconceptual age as well as the introduction of complementary foods in order to correct nutritional deficiencies.

*Conclusion.* Thanks to a specialized formula developed by a domestic manufacturer in collaboration with leading neonatologists of the country for feeding deeply premature infants, which can be used not only in the hospital, but also after discharge, it has become possible to improve the indicators of physical and cognitive development of such children and influence the dynamics of the catching-up growth process.

**Keywords:** premature babies, nutritional deficiency, neonatology, specialized mixture, complementary foods.

**For citation:** Skvortsova V. A., Pinaeva-Slysh E. L., Belokrylov I. A. Feeding of premature infants at the outpatient stage. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 49-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.007>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С** 27 по 29 сентября в Москве прошел XXIV Все-российский научно-образовательный форум «Мать и Дитя». В рамках этого важнейшего научно-образовательного события состоялась Научно-практическая конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья», на которой с докладом «Вскормливание недоношенных на амбулаторном этапе» выступила доктор медицинских наук Вера Алексеевна Скворцова, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского.

«Если вопросы, связанные с питанием детей в стационаре, в целом решены (хотя, безусловно, некоторые проблемы еще остаются), то значительно больше вопросов возникает после того, как ребенок выписывается под амбулаторное наблюдение, – сообщила профессор В. А. Скворцова. – Мы с коллегами очень надеялись увидеть ответы на них в обновленном документе Европейского общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по питанию недоношенных детей. Он действительно вышел в 2022 году, но, как и в предыдущем варианте, в нем отсутствует раздел о питании недоношенных детей после выписки из стационара [1]. Эксперты считают, что еще недостаточно накопилось научных данных, хотя исследования в данном направлении ведутся. Но даже в этом, пусть и неполном документе есть очень важные положения.

Эксперты признают, что в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие клиницистам определить оптимальную степень и продолжительность догоняющего роста у недоношенных детей. А ведь именно обеспечение догоняющего роста с учетом нутритивных потребностей родившегося раньше срока ребенка является целью при подборе энтерального питания.

Но тем не менее установлено, что в период первоначальной потери массы тела стратегии питания должны быть направлены на восстановление веса ребенка при рождении к 7-10 дням жизни. После чего эксперты рекомендуют стремиться к целевому центилю таким образом, чтобы траектория роста недоношенного ребенка примерно через 44 недели (10 месяцев после рождения) достигла траектории доношенного. Очень важно не снизить антропометрические показатели более чем на одно стандартное отклонение за время госпитализации».

### Теория и практика

По словам докладчика, существуют два подхода к организации питания недоношенных детей после того, как они выпи-

саны домой. В соответствии с первым обогатитель грудного молока (ОГМ) на фоне грудного вскармливания отменяется, а при искусственном вскармливании осуществляется переход на стандартную смесь, когда масса тела ребенка достигнет 3000–3500 г, а также 10-го центиля. При этом прикорм вводится достаточно поздно – после достижения трех месяцев скорректированного возраста (СКВ), то есть в 6,5–7,5 месяца постнатального возраста (ПНВ), причем никакого научного обоснования для такого подхода нет.

Вторая стратегия, основанная на доказательной базе, предполагает длительное использование ОГМ на фоне продолжающегося грудного вскармливания, а при искусственном вскармливании – длительное использование специализированной смеси для недоношенных детей после выписки. Прикорм в такой ситуации рекомендуется вводить между 4-м и 6-м месяцами ПНВ, то есть так же, как и доношенным детям.

«Довольно часто приходится слышать, – продолжила Вера Алексеевна, – что риск метаболического синдрома повышается при недостаточном поступлении белка во время внутриутробного развития и избыточном – постнатально, но направленность метаболических процессов не может измениться в одночасье с рождением ребенка. Риск метаболического синдрома в равной степени возрастает как при недостаточном, так и при избыточном поступлении белка, причем как в процессе внутриутробного развития, так и после рождения. И не стоит забывать, что недостаточное поступление белка, помимо всего прочего, увеличивает риск развития неврологических нарушений [1].

При вскармливании недоношенных детей необходимо соотносить доказанные риски нарушения нейрокогнитивного развития, связанные с дефицитом поступления нутриентов, со всего лишь теоретическими рисками возникновения метаболического синдрома при быстром догоняющем росте и неблагоприятном метаболическом программировании, влияющем на дальнейшее здоровье [1]. Действительно, в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих гипотезу о том, что относительно более низкая прибавка массы тела во время госпитализации и после выписки недоношенных детей улучшает состав тела взрослого человека и снижает вероятность развития гипертонической болезни и сахарного диабета [2]».

Определяющим в развитии инсулинерезистентности и повышения артериального давления является сам факт преждевременного рождения, прерывающий естественный процесс созревания органов и тканей, а также осложнения течения беременности, а не последующие диетологические подходы. Четкой взаимосвязи между темпами догоняю-

шего роста недоношенных детей и кардиометаболическими рисками не установлено [3]. Но есть очень интересные исследования, свидетельствующие об обратной ситуации: недостаточная скорость роста на фоне дефицитного питания у детей, находящихся в тяжелом состоянии, приводит к излишнему отложению абдоминального жира. Именно этот фактор повышает риск развития метаболического синдрома и в первую очередь такого его компонента, как инсулинорезистентность [3].

Причиной увеличения абдоминальной жировой ткани и повышения инсулинорезистентности как слагаемых метаболического синдрома являются тяжелые заболевания и недостаточный рост недоношенного ребенка в связи с дефицитом поступления нутриентов, а не высокая скорость увеличения массы тела и длины [3].

«Разумеется, мы боимся токсического воздействия довольно высокой белковой нагрузки на почки, которые еще продолжают формироваться, — заявила профессор В. А. Скворцова. — Ведь нефрогенез не прекращается с рождением недоношенного ребенка, а может продолжаться еще до 40 дней (ранее считалось, что этот процесс идет до 38-40 недель постконцептуального возраста, ПКВ). Исследования показали, что степень повреждающего воздействия белка высока именно в этот сорокадневный период. Но именно в это время мы не можем позволить себе снизить белковую нагрузку, ведь она крайне важна при выхаживании детей, в том числе для их адекватного нейрокогнитивного развития. А вот в дальнейшем возникает иная, прямо противоположная проблема: низкий уровень поступления белка в отсроченном периоде усугубляет ситуацию, а не улучшает ее, поскольку нарушается созревание почек и, соответственно, их функционирование. В частности, снижается скорость клубочковой фильтрации. Все это неизбежно приводит к постнатальной задержке роста [4].»

Длительное использование обогащенного питания, то есть специализированных смесей для недоношенных детей, после выписки из стационара приводит не только к положительной динамике прибавки массы тела, окружности головы, но и, что особенно важно, безжировой массы тела. «Почему это так важно? — спросила у аудитории Вера Алексеевна и сама же ответила на свой вопрос. — Потому что в первую очередь нужно обращать внимание не на процент жира в организме, а на безжировую массу тела ребенка, ведь именно она отражает рост всех органов и систем, в том числе головного мозга, и в дальнейшем коррелирует с развитием когнитивных функций, функционированием как центральной, так и периферической нервной системы».

Это утверждение помимо всего прочего подкрепляется результатами рандомизированного контролируемого исследования при участии детей с массой тела менее 1500 г при рождении, продемонстрировавшего эффективность использования специализированной смеси для недоношенных детей после выписки до 6 месяцев СКВ (около 9 месяцев ПНВ) по сравнению с более ранним переходом на стандартный продукт. Выявлена положительная динамика увеличения окружности головы и безжировой массы тела. При этом прибавка в весе и росте, увеличение безжировой массы тела во время госпитализации и до 4 месяцев СКВ (это второе полугодие жизни ребенка) положительно связаны с развитием нервной системы в 18-24 месяца [5, 6].

Повышение безжировой массы тела от рождения до 0 месяцев СКВ связано с увеличением размеров мозга, которые определялись с помощью магнитно-резонансной томографии.

Медиана гестационного возраста детей при рождении составила 29 недель. Каждые дополнительные 100 г безжировой массы тела в 0 месяцев СКВ ассоциировались с увеличением бифrontального и бипариетального диаметров, а также размерами мозжечка. При этом связи между жировой массой и показателями мозга не были статистически значимыми. Исследователи пришли к выводу, что безжировая масса отражает рост органов, в том числе рост и дифференцировку нейронов головного мозга [7].

По данным большинства исследователей, дефицит безжировой массы в 40 недель ПКВ составляет около 500 г [8].

Безусловно, у недоношенных детей иногда формируется избыток жира. Но вот что интересно: относительный избыток жира (%) в условиях дефицита общей массы тела, возникающий у части детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ), свидетельствует не об избыточном, а о недополученном питании и выраженным дефиците толстой массы, а значит, требует обогащения пищевого рациона, в том числе белком. Это подтверждает теорию программирования питания, когда в условиях его дефицита наблюдается избыточное отложение жировой ткани. Спикер привела случай из собственной практики, когда крайне незрелый ребенок, находившийся в очень тяжелом состоянии в связи с развившейся бронхолегочной дисплазией на фоне искусственной вентиляции легких, был ограничен в объеме жидкости и питания, вследствие чего поступление нутриентов оказалось ниже оптимального уровня. Поэтому к 40 неделям ПКВ у него возник довольно выраженный дефицит массы и длины тела, при этом ребенок накопил почти 20% жировой массы. Следует отметить, что состав тела у глубоко недоношенных детей принято определять на сроке 40 недель, чтобы сопоставить показатели жировой и безжировой массы с таковыми у доношенных новорожденных. Хотя нам не вполне понятно, почему: ведь после рождения организм не может развиваться по тем же законам, что и внутриутробно. Доношенные дети рождаются с 10% жира, но на протяжении первого полугодия активно накапливают жировую массу, и к шести месяцам она достигает 25%, а иногда и 30%, чего никогда не бывает, если ребенок родился преждевременно.

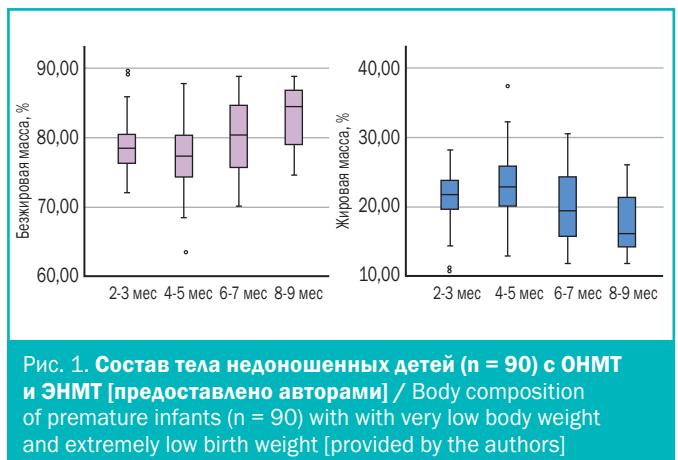
### **Клинический пример № 1**

Ребенок родился на сроке 25,4 недели с массой тела 485 г и длиной 24 см. С рождения находился на полном парентеральном питании с постепенным увеличением энтеральной нагрузки по мере стабилизации состояния.

На сроке 40 недель ПКВ получал в сутки на 1 кг массы тела 3,0 г белка и 110 ккал. На фоне удовлетворительной динамики весоростовых показателей (за 3 недели пребывания в отделении прибавил 520 г, а затем за 30 дней — 1 кг) у ребенка сохранялась тяжелая недостаточность питания со следующими показателями по шкале Intergrowth-21: z-score масса/возраст = -2,2; длина/возраст = -4,5.

Проведено исследование состава тела ребенка методом воздушной бодиплетизмографии на аппарате Pea Pod. Относительное содержание жировой массы составило 19% (548 г), а безжировой — 81% (2340 г), что свидетельствует о накоплении жировой ткани несмотря на сохраняющийся дефицит веса у ребенка и отставание в росте.

Данный клинический случай свидетельствует о дефиците поступления пищевых веществ и нарушении процессов метаболизма, что требует оптимизации питания.



**Рис. 1. Состав тела недоношенных детей (n = 90) с ОНМТ и ЭНМТ [предоставлено авторами] / Body composition of premature infants (n = 90) with very low body weight and extremely low birth weight [provided by the authors]**

### Собственные данные

Профессор В. А. Скворцова рассказала также, что вместе с сотрудниками выполнила анализ состава тела у 90 недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. На рис. 1 представлены предварительные результаты этого исследования, свидетельствующие о том, что жировая масса тела детей, родившихся преждевременно, действительно увеличивается к шестимесячному возрасту (это подтверждают и зарубежные работы на данную тему), как и у доношенных детей. Затем ее процент снижается, но он в любом случае не достигает тех высоких цифр, которые наблюдаются у детей, родившихся в срок.

В программе оптимизации вскармливания, которая в последний раз обновлялась в 2019 г., прописано, что при выхаживании детей с ОНМТ и ЭНМТ целесообразно использовать обогащенные смеси достаточно длительно – в среднем до 52-й недели ПКВ. Безусловно, подход должен быть индивидуальным, но ориентиры в этом важном вопросе в любом случае необходимы (рис. 2):

1. Использование ОГМ на фоне грудного вскармливания, а при недоступности ОГМ – комбинация грудного молока и максимально концентрированной молочной смеси, чтобы сохранить как можно больший объем грудного молока.

2. При искусственном вскармливании используются специализированные смеси для недоношенных детей.

«Сейчас мы работаем над обновлением этой программы, – сообщила докладчик, – но данная позиция остается неизменной, потому что накапливается все больше не только практи-

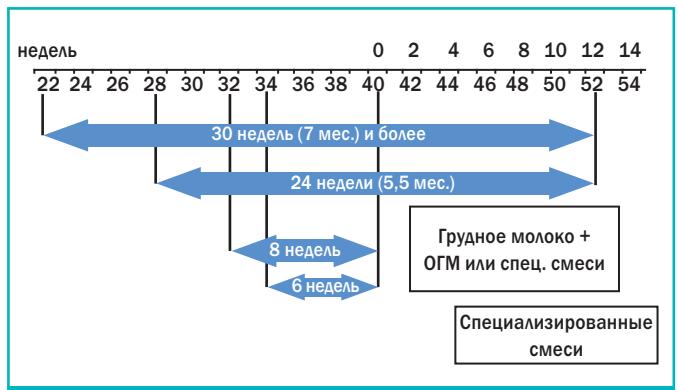
ческого опыта, но и научных подтверждений ее целесообразности. В частности, сообщается, что после выписки питание с более высоким соотношением белков и калорий (то есть более 2,5–3,0 г/100 ккал) может улучшить рост и состав тела ребенка в краткосрочной перспективе [9]. С нами согласны и зарубежные коллеги, которые также рекомендуют использовать обогащенное питание при выхаживании детей с ОНМТ и ЭНМТ в среднем до 52-й недели ПКВ.

Совместно с компанией "Инфаприм" – отечественным производителем, с которым сотрудничаем на протяжении нескольких десятилетий, мы разработали специализированный продукт ПРЕ Nutrilak 0. Он предназначен для недоношенных детей, появившихся на свет с массой тела менее 1,5 кг, и может использоваться с рождения. В этой специализированной смеси содержится 2,6 г частично гидролизованного сывороточного белка на 100 мл. В продукт включен молочный жир, который является источником минорных липидов, крайне важных для развития недоношенных детей. Здесь также содержится 30% среднечепочечных триглицеридов, в максимально возможной концентрации представлена докозагексаеновая кислота, значение которой для недоношенного ребенка трудно переоценить. В смесь также добавлен олигосахарид грудного молока – 2-фукозиллактоза. Сейчас этот продукт проходит регистрацию, он будет выпускаться как в сухом, так и в жидком виде, что очень удобно в использовании, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Его можно будет использовать не только в питании недоношенных детей с массой тела менее 1,5 кг после рождения, но и в дальнейшем при комбинированном, смешанном вскармливании после выписки из стационара, в том числе в ситуации, когда обогатители грудного молока на фоне грудного вскармливания недоступны».

Но даже длительное использование обогащенного питания далеко не всегда приводит к достаточной скорости роста. Оптимизировать питание в этой ситуации можно единственным образом – введя продукты прикорма. Безусловно, они должны не вытеснять грудное молоко или обогащенную специализированную смесь, а дополнять их, повышая пищевую ценность рациона. Поэтому в данном случае речь идет не об овощном или фруктовом пюре, а о безмолочных кашах, которые добавляют к молоку или смеси с последующим введением растительного масла. «В 4 месяца паспортного возраста даже ребенок, родившийся с ЭНМТ, достаточно хорошо переваривает эти продукты, – заверила профессор В. А. Скворцова. – Не будем забывать, что он с рождения получает в 2 раза больше белка и в 1,5 раза – жира и прекрасно с этим справляется. Прикорм – это дополнительный способ коррекции питания недоношенных с отставанием в развитии, а при оптимальном питании и скорости роста его вводят не в 4 месяца, а не позднее полугода».

### Клинический пример № 2

Ребенок родился на 28-й неделе гестации с ЭНМТ (920 г), длиной 33 см. Питание изначально было оптимальным: в стационаре получал смесь для недоношенных с содержанием в 100 мл 2,88 г белка и 80 ккал, а после выписки домой – также специализированную смесь для недоношенных. Активно прибавлял в весе и росте, укладывался в нормативы перцентилей. Видимо, поэтому, когда масса тела ребенка достигла 3500 г, а возраст – 3 месяцев ПНВ (41 неделя ПКВ), его перевели на стандартную смесь, как это нередко бывает. При этом прикорм ввели поздно – в 3 месяца скорректированного возраста, то есть в 7,5 месяца паспортного возраста.



**Рис. 2. Длительность использования обогащенного питания [предоставлено авторами] / Duration of use of enriched nutrition [provided by the authors]**

Причем первым вводилось овощное пюре и лишь затем детская молочная каша. В результате в 11 месяцев ребенок весил 5900 г при росте 64 см – у него сформировался тяжелейший нутритивный дефицит.

## Заключение

Если на этапе стационара недоношенные дети с экстремально низкой и очень низкой массой тела получают необходимую нутритивную поддержку, то после выписки домой на амбулаторном этапе питание такого ребенка может оказаться недостаточным по белку и энергетической ценности, чего нельзя допускать из-за крайне негативных последствий нутритивного дефицита как для отдельных органов и систем, так и для всего процесса роста и развития в целом. При выхаживании детей с ОНМТ и ЭНМТ необходимо длительно обогащать грудное молоко, а при отсутствии обогатителей – проводить смешанное вскармливание с включением максимально концентрированной смеси. При искусственном вскармливании следует использовать специализированные смеси для недоношенных после выписки. Прикорм целесообразно вводить в интервале 4–6 мес паспортного возраста. С 4-х мес прикорм назначается детям с отставанием физического развития с целью коррекции нутритивного статуса.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

1. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>.
2. Рафикова Ю. С., Саприня Т. В., Лошкова Е. В., Михалев Е. В. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2015; 5 (94): 132-142. [Rafikova Y. S., Saprina T. V., Loshkova E. V., Mikhalev E. V. Prematurity and its long-term metabolic consequences in children and adolescents. Pediatrics. 2015; 94 (5): 132-142. (In Russ.)]
3. Katherine M. Morrison, Laura Ramsingh, Elizabeth Gunn, et al. Cardiometabolic health in adults born premature with extremely low birth weight. Pediatrics, 2016; 138 (4): 2016-0515. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0515>.
4. Сафина А. И., Даминова М. А., Абдуллина Г. А. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского, 2016; 95 (5). [Safina A. I., Daminova M. A., Abdullina G. A. Chronic kidney disease formation in infants born deeply preterm. Pediatria n.a. G. N. Speransky. 2016; 95 (5). (In Russ.)]
5. Sara E. Ramel, Jacob Haapala, Jennifer Super, et al. Nutrition, illness and body composition in very low birth weight preterm infants: implications for Nutritional Management and Neurocognitive outcomes. Nutrients, 2020; 12 (1):145. DOI: 10.3390 /nu12010145.
6. Ramel S. E., Gray H. L., Christiansen E., Boys C., Georgieff M. K., Demerath E. W., Ramel S. E., et al. Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants. J. Pediatr. 2016; 173: 108-115. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.003.
7. Binder C., Buchmayer J., Thajer A., et al. Association between fat-free mass and brain size in extremely preterm Infants. Nutrients. 2021; 13 (12): 4205. DOI: 10.3390/nu13124205.
8. Скворцова В. А., Белоусова Т. В., Андрюшина И. В., Украинцев С. Е., Зенкова К. И. Обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи недоношенным детям после выписки из стационара. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10 (3): 44-54. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54>. [Skvorzova V. A., Belousova T. V., Andrushina I. V., Ukraintsev S. E., Zenkova K. I. Providing continuity in medical care for preterm infants after discharge from children's hospital. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training). 2022; 10 (3): 44-54. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54>. (In Russ.)]
9. Charlotte A. Ruys. Monique van de Lagemaat et al. Improving long-term health outcomes of preterm infants: how to implement the findings of nutritional intervention studies into daily clinical practice. Eur. J. Pediatr. 2021; 180 (6): 1665-1673. DOI: 10.1007/s00431-021-03950-2.

### Сведения об авторах:

**Скворцова Вера Алексеевна**, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; профессор кафедры неонатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимировского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2; vera.skvorzova@mail.ru

**Пинаева-Слыши Евгения Леонидовна**, аспирант лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; pinaevaslysh.e@gmail.com

**Белокрылов Иван Александрович**, научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38; ivan\_belokrylov@mail.ru

### Information about the authors:

**Vera A. Skvorzova**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Laboratory of Nutrition of Healthy and Sick Child at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119296, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 2, b. 1; Professor of Neonatology Department at the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsy; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; vera.skvorzova@mail.ru

**Evgenia L. Pinaeva-Slysh**, PhD student of the Healthy and sick Child Nutrition Laboratory at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119296, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 2, b. 1; pinaevaslysh.e@gmail.com

**Ivan A. Belokrylov**, Researcher of the State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky, 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; ivan\_belokrylov@mail.ru

**Поступила/Received** 04.09.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 02.10.2023

**Принята в печать/Accepted** 12.10.2023

## Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога. Возможные пути преодоления

И. В. Игнатко, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, Scopus ID 15118951800, [iradocent@mail.ru](mailto:iradocent@mail.ru)

К. Р. Бахтияров, Scopus ID 57208396965, [doctorbah@mail.ru](mailto:doctorbah@mail.ru)

А. А. Чурганова, <https://orcid.org/0000-0001-9398-9900>, Scopus ID 57194097924, [churganova1@rambler.ru](mailto:churganova1@rambler.ru)

В. М. Анохина, Scopus ID 57714556100, [valerii.a.anokhina@gmail.com](mailto:valerii.a.anokhina@gmail.com)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

### Резюме

**Цель работы.** Обзорная статья посвящена проблеме хронических рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

**Результаты.** Проведен анализ факторов риска развития рецидивирующего цистита, в том числе рассмотрена роль нарушений вагинального микробиома. Было показано, что возбудитель бактериального вагиноза *Gardnerella vaginalis* при попадании в мочевые пути может выступать в качестве триггера при обострении хронического цистита у женщин. Анатомо-физиологические особенности строения женской мочевой и половой систем, наличие факторов риска возможного реинфицирования, а также непрерывный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов вызывают трудности в определении алгоритма лечения и требуют комплексного и дифференцированного подхода к антибактериальным препаратам. Сегодня нельзя изолировано рассматривать инфекции нижних мочевых путей у женщин и не учитывать состояние биоценоза влагалища и кишечника. Ряд используемых антибактериальных препаратов для лечения цистита способен оказывать негативное влияние на количественный состав лактобактерий, замыкая порочный круг рецидивирования заболевания. Среди регламентированных клиническими протоколами препаратов для лечения циститов наибольший интерес представляют нитрофураны, в частности нифурател. Оригинальный препарат показал высокую эффективность в эмпирической терапии цистита уже на третий день приема, с лучшей переносимостью в сравнении с нитрофурантоином. Интересен он еще и тем, что имеет спектр активности не только в отношении основных уропатогенов, но и возбудителей вагинальных инфекций, включая бактериальный вагиноз. В то же время нифурател не подавляет рост нормофлоры, в частности *Lactobacillus* spp., что позволяет нормализовать микрофлору смежных резервуаров инфекции, влагалища и кишечника, тем самым предупреждая рецидивы цистита. В ряде случаев при сопутствующем вульвовагините возможно применение комбинированного лечения с добавлением вагинальных форм препарата для стойкой эрадикации возбудителя, без необходимости проведения второго этапа лечения, направленного на восстановление микробиома генитального тракта.

**Заключение.** Описанный вариант терапии позволит обеспечить персонализированный подход к каждому пациенту, что значительно улучшает качество оказания медицинской помощи пациенткам с хроническими рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей на амбулаторном этапе.

**Ключевые слова:** рецидивирующий цистит, нифурател, антибиотикорезистентность, уропатогены, аэробы, неклостридиальные анаэробы.

**Для цитирования:** Игнатко И. В., Бахтияров К. Р., Чурганова А. А., Анохина В. М. Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога. Возможные пути преодоления. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 54-59. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.008>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## The problem of recurrent cystitis from the perspective of a gynecologist. Possible ways to overcome

Irina V. Ignatko, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, Scopus ID 15118951800, [iradocent@mail.ru](mailto:iradocent@mail.ru)

Kamil R. Bakhtiyarov, Scopus ID 57208396965, [doctorbah@mail.ru](mailto:doctorbah@mail.ru)

Anastasia A. Churgnova, <https://orcid.org/0000-0001-9398-9900>, Scopus ID 57194097924, [churganova1@rambler.ru](mailto:churganova1@rambler.ru)

Valeriya M. Anokhina, Scopus ID 57714556100, [valerii.a.anokhina@gmail.com](mailto:valerii.a.anokhina@gmail.com)

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Abstract**

**Objective.** The review article is devoted to the problem of chronic recurrent lower urinary tract infections.

**Results.** An analysis of risk factors for the development of recurrent cystitis was carried out, including the role of disorders of the vaginal microbiome. It has been shown that the causative agent of bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, when it enters the urinary tract, can act as a trigger during exacerbation of chronic cystitis in women. Anatomical and physiological features of the structure of the female urinary and reproductive systems, the presence of risk factors for possible reinfection, as well as the continuous increase in antibiotic resistance in microorganisms causes difficulties in determining the treatment algorithm and requires an integrated and differentiated approach to antibacterial drugs. Today, it is impossible to consider lower urinary tract infections in women in isolation and not take into account the state of the biocenosis of the vagina and intestines. A number of antibacterial drugs used for the treatment of cystitis can have a negative effect on the quantitative composition of lactobacilli, closing the vicious circle of recurrence of the disease. Among the drugs regulated by clinical protocols for the treatment of cystitis, nitrofurans, in particular nifuratel, are of greatest interest. The original drug has shown high effectiveness in the empirical treatment of cystitis as early as on the third day of use, with better tolerability compared to nitrofurantoin. It is also interesting because it has a spectrum of activity not only against the main uropathogens, but also against the causative agents of vaginal infections including bacterial vaginosis. At the same time, nifuratel does not suppress the growth of normal flora, in particular *Lactobacillus* spp., which makes it possible to normalize the microflora of adjacent reservoirs of infection, vagina and intestines, thereby preventing relapses of cystitis. In some cases, with concomitant vulvovaginitis, it is possible to use combination treatment with the addition of vaginal forms of the drug for persistent eradication of the pathogen, without the need for a second stage of treatment aimed at restoring the microbiome of the genital tract.

**Conclusion.** The described treatment option will provide a personalized approach to each patient, which significantly improves the quality of medical care for patients with chronic recurrent lower urinary tract infections on an outpatient basis.

**Keywords:** recurrent cystitis, nifuratel, antibiotic resistance, uropathogens, aerobes, non-clostridial anaerobes.

**For citation:** Ignatko I. V., Bakhtiyarov K. R., Churjanova A. A., Anokhina V. M. The problem of recurrent cystitis from the perspective of a gynecologist. Possible ways to overcome. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 54-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

**E**жегодно развитие бактериального цистита служит поводом для обращения за медицинской помощью для 7 млн женщин во всем мире. На территории Российской Федерации возникновение данного заболевания фиксируют у 15-20 тысяч на 1 млн человек в год, при этом у 10% воспаление мочевого пузыря приобретает рецидивирующую форму течения [1-5].

Столь высокая распространенность патологии среди представительниц прекрасного пола не случайна и связана с целым рядом факторов риска, к которым относятся половой контакт, наличие воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, несостоятельность мышц тазового дна, атрофический вагинит, обусловленный дефицитом эстрогенов в период менопаузы (табл.) [6]. С представленными причинами возможного развития воспалительного процесса со стороны мочевого пузыря гинекологи часто сталкиваются в своей практике и должны предпринимать меры, направленные на профилактику развития бактериального цистита.

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики и лечения воспаления мочевого пузыря, подбор адекватной терапии сопряжен с целым комплексом труднорешаемых задач. Во-первых, на протяжении длительного времени специали-

стами отмечается рост антибиотикорезистентности ведущих микроорганизмов, провоцирующих возникновение инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а во-вторых, лечение последней у женщин часто приводит к нарушению микробиома вульвы и влагалища, что ведет к увеличению риска повторного инфицирования нижних отделов мочевыделительной системы [7].

Ранее исследователями уже была установлена идентичность микрофлоры влагалища и уретры в 80% наблюдений [8]. Это подтвердило тот факт, что восходящий путь распространения инфекции у женщин является доминирующим. Известно, что расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала вблизи резервуаров уропатогенов – ануса и влагалища предрасполагает к инфицированию периуретральной области. Затем происходит последовательная миграция микроорганизмов в мочевой пузырь, где возможна их колонизация или элиминация в зависимости от результата взаимодействия «хозяин – патоген» [9] (рис. 1).

Не вызывает сомнений, что развитию такого механизма способствует ослабление первичного защитного барьера. Эффективность последнего обеспечивают лактобактерии, которые в норме у здоровых женщин составляют 96-98% всего микробиома как со стороны влагалища, так и со сторо-

Таблица

**Факторы риска развития рецидива цистита ([6], <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>) / Risk factors for recurrent cystitis ([6], <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>)**

Репродуктивный и пременопаузальный возраст	Постменопаузальный возраст
Половой контакт	Наличие ИМП до менопаузы
Применение спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов
ИМП у матери	Цистоцеле
ИМП в детском возрасте в анамнезе	Остаточная моча
Антителенный секреторный статус крови	Антителенный секреторный статус крови
	Катетеризация и функциональные расстройства в старческом возрасте



**Рис. 1. Основной путь возникновения цистита у женщин – восходящий [9] / The main route of occurrence of cystitis in women is ascending [9]**

ны дистального отдела уретры. Описанные микроорганизмы в слизистой оболочке осуществляют плотную адгезию к эпителиоцитам, образуя при этом биопленку, состоящую из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом. К сожалению, гормональные изменения, которым подвергаются женщины на протяжении всей жизни, а именно пубертатный период, менструация, беременность, менопауза, могут оказывать негативное влияние на количественные характеристики микробиома. Нарушение его постоянного состава не только приводит к ослаблению защитного барьера, но и повышает возможность адгезии и размножения условно-патогенных микроорганизмов [10-14].

Важно отметить, что ряд используемых антибактериальных препаратов для лечения цистита также способен оказывать негативное влияние на количественный состав лактобактерий. Это влечет за собой формирование дисбиоза влагалища, проявляющегося в виде бактериального вагиноза (БВ) или даже вагинита, что может провоцировать частые обострения и затяжное течение воспалительного процесса в урогенитальном тракте. Для преодоления такого порочного круга целесообразно применять лекарственные средства, не нарушающие нормальный биоценоз слизистой половых органов.

В пользу применения препаратов, не приводящих на фоне лечения ИМП к развитию дисбиоза влагалища, также свидетельствует тот факт, что *Gardnerella vaginalis* может выступать в качестве триггера при обострении хронического цистита у женщин. Перед описанием этого механизма отметим, что самой распространенной причиной развития заболевания остаются энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* (80%). Последняя является представителем нормальной микрофлоры кишечника, но ее уропатогенные штаммы способны к адгезии к уротелию и могут препятствовать развитию иммунного ответа. В дополнение ко всему указанный тип микроорганизма способен к тканевой инвазии в слизистую мочевого пузыря. Эта особенность приводит к устойчивости возбудителя к антимикробной терапии и позволяет ему образовывать покоящиеся внутриклеточные бактериальные резервуары.

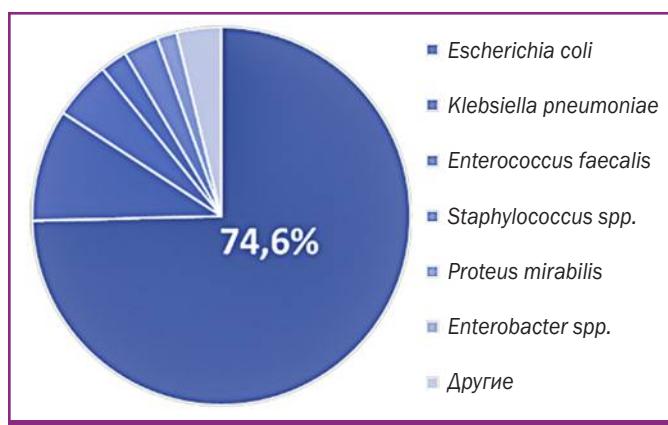
Мочевыводящие пути регулярно подвергаются воздействию вагинальных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*. При этом, как показали исследования, даже кратковременное пребывание *Gardnerella vaginalis* в мочевом пузыре способно спровоцировать реактивацию скрытых клеток *E. coli* [15, 16]. Понимание

такого возможного варианта развития клинической ситуации должно являться не только поводом для своевременного выявления и лечения вагинальных инфекций гинекологом, но и требует дифференцированного подхода к подбору терапии пациенток с рецидивирующим циститом в анамнезе.

Анатомо-физиологические особенности строения женской мочевой и половой систем, наличие факторов риска возможного реинфицирования, а также непрерывный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов значительно затрудняют подбор адекватной и эффективной терапии заболевших. С целью поиска путей решений данной проблемы в 2018 г. было проведено проспективное многоцентровое микробиологическое исследование ДАРМИС. Его проведение позволило еще раз подтвердить, что основным возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей остается *E. coli*, достигая 74,6% наблюдений. При развитии осложненной инфекции мочевых путей данный микроорганизм удалось выделить в 67,2% наблюдений. Остальными бактериями, приводящими к развитию неосложненной и осложненной форм инфекционного заболевания, являлись *Klebsiella pneumoniae* в 9,6% и 12,7% наблюдений, *P. mirabilis* – в 3% и 4,6% наблюдений, *Enterococcus faecalis* – в 5% и 6,3% наблюдений, *Staphylococcus spp.* – в 2,3% и 1,2% наблюдений соответственно (рис. 2).

Помимо частоты выделения различных видов возбудителей у больных бактериальным циститом, была также определена резистентность штаммов к антибактериальным препаратам. Ведущий патоген заболевания – *E. coli* – продемонстрировал резистентность к ампициллину в 57,7% наблюдений, амоксициллину/claveulanату – в 43% и к триметоприму/сульфаметоксазолу – в 36,9% наблюдений. Исследователями также было отмечено снижение ее чувствительности к ципрофлоксацину до 60,6% против 79,9%, которое было зафиксировано в 2011 г. [17, 18].

Получение таких результатов привело к пересмотру раннее использовавшихся схем терапии. Спектр разрешенных препаратов для лечения ИМП представлен в клинических рекомендациях Минздрава РФ от 2021 г. «Цистит у женщин», а также в федеральных клинических рекомендациях 2022 г. под редакцией Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов». Согласно регламентирующему документу пациентам как с острым, так и с рецидивирующими неосложненными циститом рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии. С этой целью рекомендованы пероральные препараты, чувствительность



**Рис. 2. Структура возбудителей бактериального цистита у женщин [18] / Structure of pathogens of bacterial cystitis in women [18]**

*E. coli* к которым не менее 70-80%: фосфомицин, нитрофураны, включая нитрофурантоин и фуразидин, в качестве альтернативы нифурател и пероральные цефалоспорины [19, 20].

Среди регламентированных клиническим протоколом препаратов наибольший интерес для гинекологов мог бы представлять нитрофурантоин. Однако все зарубежные клинические исследования, проводимые с участием этого лекарственного средства (ЛС), были выполнены с его макрокристаллической формой [21, 22]. Но поскольку в России не зарегистрирован макрокристаллический нитрофурантоин, а основным путем инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин является восходящий, для лечения острого неосложненного цистита особый интерес представляет еще один представитель класса нитрофуранов, зарегистрированный в России, – нифурател (оригинальный итальянский препарат – Макмирор®). Нифурател является производным нитрофурантоина и ничуть не уступает ему по своей эффективности.

В пользу данного утверждения свидетельствуют данные систематического обзора 2021 г. по оценке эффективности и безопасности применения нифуратела в лечении инфекций нижних мочевых путей. Обзор 9 клинических исследований включал данные 442 пациентов с острым циститом либо обострением хронического цистита, в т. ч. у беременных женщин. Систематический обзор показал, что эффективность нифуратела в качестве препарата для терапии инфекций мочевыводящих путей сопоставима и иногда превосходит эффективность других антибиотиков. Нифурател демонстрирует более выраженную терапевтическую эффективность и лучшую переносимость в сравнении с нитрофурантоином.

Сегодня нельзя изолированно рассматривать инфекцию нижних мочевых путей у женщин и не учитывать состояние биоценоза влагалища и кишечника. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ от 2021 г. «Цистит у женщин» при рецидивирующем цистите рекомендовано провести молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы – маркеры БВ и аэробного вагинита, которые могут влиять на дисбиоз влагалища и тем самым снижать их защитную функцию при восходящем способе инфицирования мочевых путей. В этом отношении нифурател интересен еще и тем, что имеет спектр активности не только в отношении основных уропатогенов, но и возбудителей отдельных вагинальных инфекций, к тому же подходит для лечения острых и хронических инфекций нижних мочевых путей.

Подтверждением эффективности нифуратела в лечении острого цистита у женщин могут служить данные проспективного наблюдательного исследования эффективности антимикробной терапии острого неосложненного цистита нифурателом (Макмирор®) у 35 женщин (режим – по 400 мг 3 раза в день внутрь 7 дней). Группа сравнения (35 пациенток) получала нитрофурантоин по 100 мг 2 раза в день внутрь 7 дней. Оценка показателей эффективности и безопасности проводилась на 3-й и 7-й день приема. В результате через 3 дня терапии в группе пациентов с приемом нифуратела исчезновение императивных позывов наблюдалось в 94,2% случаев, исчезновение лейкоцитов в моче – у 82,8% человек. Через 7 дней лечения нифурателом достигнутое полное разрешение симптомов у всех больных, лейкоцитурия купировалась у 97,1%. В группе приема нитрофурантоина через три дня императивные позывы исчезли у 83,8% женщин, лейкоцитурия купирована у 77,4% человек. Через 7 дней ургентность также исчезла у всех пациенток, но лейкоцитурия только у 90,4% женщин. В первой группе пациентов были отмечены побочные реакции лишь у 8,5% человек, во второй – у 41,9% (рис. 3).

Как показало исследование, нифурател оказался эффективным как при трехдневной терапии острого цистита, так и при более длительном применении. Переносимость нифуратела была значительно лучше, чем нитрофурантоина [23].

Подобное исследование было выполнено в 2018 г. и включало 65 женщин с неосложненным циститом. Всем пациентам, вошедшим в исследование, был назначен нифурател в дозировке 200 мг 3 раза в день. Курс терапии составлял 7 дней. За такой короткий период клиническая эффективность была достигнута в 97% наблюдений, бактериологическая – в 94%. Контрольное обследование через 30 дней после окончания лечения продемонстрировало не только отсутствие жалоб, но и абсолютно нормальные значения результатов клинико-лабораторного обследования у 64 пациенток. На основании полученных данных авторы абсолютно верно и оправданно пришли к заключению о том, что нифурател не только эффективен при лечении цистита, но и его использование позволяет быстро купировать симптомы заболевания, проявление которых затрудняет привычный образ жизни пациентов [24]. В дополнение к выраженному положительному эффекту, полученному у пациенток с неосложненным циститом, неоспоримое преимущество нифуратела заключается в возможности его применения в качестве монотерапии при наличии сочетанной инфекции со стороны мочевого пузыря и влагалища. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном Е. В. Кульчавеня, приняли участие 23 женщины с обострением хронического цистита и сопутствующим БВ [25]. Отметим, что среди наблюдавших помимо БВ у 19 (82,6%) пациенток также был установлен кандидозный вульвовагинит. Всем исследуемым был назначен нифурател в таблетках по 200 мг 3 раза в день на протяжении 7 дней. Контроль эффективности терапии осуществляли через 7, 90 и 180 дней после завершения курса терапии.

По окончании терапии у 73,9% пациенток отмечено полное разрешение симптомов цистита и БВ, у 17,4% – существенное улучшение, только 2 пациентки (8,7%) сочли изменение в своем состоянии незначительным. Через 3 месяца наблюдения в 81,8% случаев отсутствовали нарушения мочеиспускания и выделения из половых путей, умеренный дисбиоз в виде *Candida* spp. определялся только в 3 (13,6%) случаях. В течение полугода после

### Нифурател (Макмирор®) обладает высокой клинической эффективностью при циститах

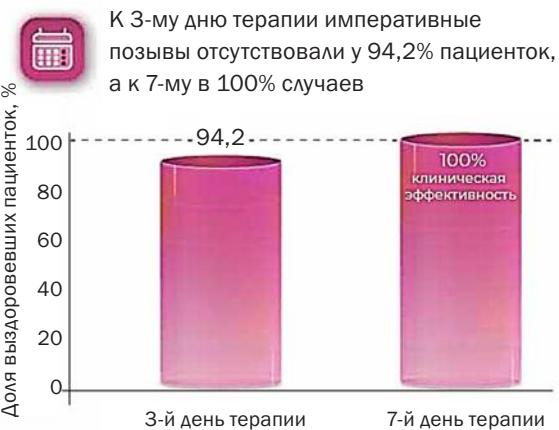


Рис. 3. Эффективность применения нифуратела в терапии острого цистита у женщин [23] / The effectiveness of nifuratel in the treatment of acute cystitis in women [23]

завершения монотерапии нифурателом пациентки не предъявляли жалоб, бактериурия не определялась. У всех женщин восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp. Достижение абсолютной нормализации анализов мочи и микробиоты влагалища, а также прекращение бактериурии позволило автору подтвердить двунаправленное действие нифуратела [25]. Проведенное исследование доказало его высокую эффективность в отношении обеих нозологий.

Представленные результаты исследований, посвященных оценке эффективности нифуратела и выполненных на протяжении 2000–2020 гг., позволяют утверждать, что он обладает высокой активностью в отношении главных возбудителей острых урогенитальных инфекций, включая не только основные уропатогены (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. и др.), но и возбудители вагинальных инфекций (возбудители БВ, включая *Atropobium vaginalae*, грибы рода *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*) [26]. Неоспоримое преимущество нифуратела заключается в отсутствии его активности против *Lactobacillus* spp., что позволяет нормализовать микрофлору смежных резервуаров инфекции, влагалища и кишечника, тем самым предупреждая рецидивы цистита [27]. Важным аспектом является возможность применения нифуратела у беременных на основании оценки пользы/риска [26].

Очевидно, что лечение острой и рецидивирующей форм цистита не является задачей гинекологов. Однако своевременное выявление и подбор ЛС для устранения вульвовагинальных инфекций являются прямой обязанностью этих специалистов и приводят к снижению риска развития воспаления мочевого пузыря. С этой целью в случае рецидивирующего цистита целесообразно рекомендовать нифурател в виде вагинальных лекарственных форм, в комбинации с нистатином (например, Макмирор® комплекс, капсулы, крем). Такая схема терапии позволит не только полностью добиться устранения патогенного микроорганизма со слизистой вульвы и влагалища, но и не будет требовать проведения второго этапа лечения, направленного на восстановление микробиома генитального тракта. В результате врач сможет значительно сократить длительность терапии, обеспечив персонализированный подход к пациенту, что в свою очередь приведет к улучшению качества оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе. ■

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

1. Аполихин О. И., Вагенлнер Ф., Войтко Д. А., Золотухин О. В., Набер К., Назаренко Д. Г., Перепанова Т. С., Просянников М. Ю., Сивков А. В., Шадеркин И. А. Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (1): 10-18. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>.  
[Apolikhin O. I., Vagenlener F., Voytko D. A., Zolotukhin O. V., Naber K., Nazarenko D. G., Perepanova T. S., Prosyannikov M. Yu., Sivkov A. V., Shaderkin I. A. Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women in the Voronezh region. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya 2021; 14 (1): 10-18, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>. (In Russ.)]
2. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю. Г. Алехина, П. В. Глыбочки, Д. Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 480 с.
- [Urology. Russian clinical guidelines / Under the editorship of Yu. Alaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media, 2018. 480 p. (In Russ.)]
3. Anger J., Lee U., Ackerman A. L., et. al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol. 2019; 202 (2): 282-289. DOI: 10.1097/JU.0000000000000296. Epub 2019 Jul 8.
4. Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиеv Т. А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. Урология. 2020; 6: 52-57. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.52-57>.
5. Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиеv Т. А. Current trends in the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis. Urologiya. 2020; 6: 52-57. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.52-57>.
6. Елисеев Д. Э., Холодова Я. Г., Холодова Ж. Л., Абакумов Р. С., Доброхотова Ю. Э., Шадеркина В. А. Нетипичные случаи рецидивирующего посткоитального цистита у женщин: приобретенная гипермобильность уретры. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (2): 105-109. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-105-109>.  
[Eliseev D. E., Kholodova Ya. G., Kholodova Zh. L., Abakumov R. S., Dobrokhотова Ю. Э., Shaderkina V. A. Atypical cases of recurrent postcoital cystitis in women: acquired hypermobility of the urethra. Eksperimental'naya I klinicheskaya urologiya. 2021; 14 (2): 105-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-105-109>.]
7. Клинические рекомендации «Циститу у женщин»/Под ред. Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов», 2021.  
[Clinical recommendations "Cystitis in women" edited by the All-Russian public organization "Russian Society of Urologists", 2021. (In Russ.)]
- Ходырева Л. А., Зайцев А. В., Берников А. Н., Куприянов Ю. А., Строганов Р. В., Арефьева О. А. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? РМЖ. 2020; 11: 69-74.  
[Khodyreva L. A., Zaitsev A. V., Bernikov A. N., Kupriyanov Yu. A., Stroganov R. V., Arefeva O. A. Acute and recurrent cystitis. What do we know? RMZh. 2020; 11: 69-74. (In Russ.)]
8. Raphael C. Y. Chan, Andrew W. Bruce, Gregor Reid. Adherence of Cervical, Vaginal and Distal Urethral Normal Microbial Flora to Human Uroepithelial Cells and the Inhibition of Adherence of Gram-Negative Uropathogens by Competitive Exclusion. Journal of Urology. 1984; 131 (3): 596-601. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50512-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50512-1).
9. Малаева Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. Проблемы здоровья и экологии. 2021; 18 (3): 5-14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>.  
[Malaeva Ye. G. Urinary tract infections and microbiota. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2021; 18 (3): 5-14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>. (In Russ.)]
10. Летяева О. И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии. РМЖ. 2020; 12: 72-76.  
[Letyaeva O. I. Microbiome of the vaginal biotope: from normal to pathological. RMZh. 2020; 12: 72-76. (In Russ.)]
11. Дикке Г. Б., Баранов И. И., Байрамова Г. Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 4 (9): 52-62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>.  
[Dikke G. B., Baranov I. I., Bairamova G. R. Bacterial vaginosis: a paradox of the 21st century. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2021. T. 9, № 4. S. 52-62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>. (In Russ.)]
12. РОАГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд., испр. и доп. М., 2019. 56 с.  
[ROAG. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the female genital tract. 2-ye izd., ispr. i dop. Moskva, 2019. P. 56. (In Russ.)]
13. Muzny C. A., Laniewski P., Schwebke J. R., Herbst-Kralovetz M. M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Curr. Opin. Infect. Dis. 2020; 32: 59-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
14. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020; 1 (19): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
15. Gilbert N. M., O'Brien V. P., Lewis A. L. Transient microbiota exposures activate dormant Escherichia coli infection in the bladder and drive severe outcomes

- of recurrent disease. PLoS Pathogens. 2017; 13 (3): e1006238. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006238.
16. Тевлин К. П., Ханалиев Б. В., Тевлина Е. В. Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин. Клинический случай. Гинекология. 2022; 24 (2): 140-143. DOI: 10.26442/20795696.202.2.201411. [Tevlin K. P., Khanaliyev B. V., Tevлина Е. В. Bacterial vaginosis and lower urinary tract infection in women. Clinical case. Ginekologiya. 2022; 24 (2): 140-143. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201411. (In Russ.)]
17. XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020». Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам? (Пост-релиз). РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (4): 282-289. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289. [XXI All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child — 2020". Urinary tract infections in women: what is important for gynecologists to know? (Post-reliz). RMZh. Mat i ditya. 2020; 3 (4): 282-289. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289. (In Russ.)]
18. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. и др. Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146. [Palagin I. S., Sukhorukova M. V., Dekhnich A. V., et al. Research group "DARMIS-2018". Antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146. (In Russ.)]
19. Клинические рекомендации «Цистит у женщин», 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2). [Clinical recommendations Cystitis in women, 2021, [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2). (In Russ.)]
20. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2022: 126 с. [Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyyvodyashchikh putej i muzhskikh polovyx organov. Federalnyye klinicheskiye rekommendatsii. Moskva. 2022: p. 126. (In Russ.)]
21. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource.) URL: [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org) (access date: 28.08.2020).
22. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020.
23. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Яценко Е. В. Антимикробная терапия острого неосложненного цистита нифурателом. Archiv euromedica. 2019; 9 (3): 71-73. [Kostin A. A., Kul'chenko N. G., Yatsenko Ye. V. Antimicrobial therapy of acute uncomplicated cystitis with nifuratel. Archiv euromedica 2019; 9 (3): 71-73. (In Russ.)]
24. Ткачук В. Н., Аль-Шукри С. Х., Ткачук И. Н. Эффективность нифуратела при лечении острого неосложненного цистита у женщин. Урологические ведомости. 2018; 8 (Спецвыпуск: Материалы 4-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. 19-20 апреля 2018 г., Санкт-Петербург): 109-910. [Tkachuk V. N., Al-Shukri S. Kh., Tkachuk I. N. The effectiveness of nifuratel in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Urologicheskiye vedomosti. 2018; 8 (Spetsvypusk: Materialy 4-ii nauchno-prakticheskoi konferentsii urologov Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga Rossiyskoy Federatsii. 19-20 aprelya 2018 g., Sankt-Peterburg): 109-10. (In Russ.)]
25. Кульчавена Е. В., Бреусов А. А. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрограммии. Гинекология. 2020; 22 (4): 17-21. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275. [Kulchavanya Ye. V., Breusov A. A. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. Ginekologiya. 2020; 22 (4): 17-21. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275. (In Russ.)]
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАКМИРОП®, таблетки, покрытые оболочкой, рег. уд. № П N015307/01. [Instructions for medical use of the medicinal product Macmiror®, coated tablets, reg.ud. № P N015307/01. (In Russ.)]
27. Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006; 4 (1): 130-133. [Konanykhina S. Yu., Serdyuk O. A. The effectiveness of nifuratel in the treatment of dysbiosis in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006. T. 1, № 4. P. 130-133. (In Russ.)]

**Сведения об авторах:**

**Игнатко Ирина Владимировна**, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [iradocent@mail.ru](mailto:iradocent@mail.ru)

**Бахтияров Камиль Рафаэльевич**, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [doctorbah@mail.ru](mailto:doctorbah@mail.ru)

**Чурганова Анастасия Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [churganova1@rambler.ru](mailto:churganova1@rambler.ru)

**Анохина Валерия Максимовна**, студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [valeriia.anockhina@gmail.ru](mailto:valeriia.anockhina@gmail.ru)

**Information about the authors:**

**Irina V. Ignatko**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [iradocent@mail.ru](mailto:iradocent@mail.ru)

**Kamil R. Bakhtiyarov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [doctorbah@mail.ru](mailto:doctorbah@mail.ru)

**Anastasia A. Churbanova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [churganova1@rambler.ru](mailto:churganova1@rambler.ru)

**Valeria M. Anokhina**, 6-year student of Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [valeriia.anockhina@gmail.ru](mailto:valeriia.anockhina@gmail.ru)

**Поступила/Received 01.09.2023****Поступила после рецензирования/Revised 03.10.2023****Принята в печать/Accepted 10.10.2023**

# Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф

В. А. Ахмедов, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v\_akhmedov@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

## Резюме

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с дислипидемией, являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения. Особенности медикаментозной терапии гиперхолестеринемии диктуют необходимость учета индивидуальных особенностей пациентов, среди которых преобладают лица с коморбидными состояниями, принимающие большое количество препаратов, назначаемых узкими специалистами, и имеющие риск формирования побочных эффектов от лечения. Неблагоприятной коморбидностью является сочетание дислипидемии с хроническими запорами и циститами, особенно у пациентов в пре- и постменопауальном периоде.

**Результаты.** Как показывают данные современной литературы, такая коморбидность является весьма тревожной в аспекте повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов. Безусловно, таким пациентам помимо коррекции показателей холестерина требуется и параллельная безопасная коррекция коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным риском формирования кардиоваскулярных катастроф, в частности запоров, вздутия живота, рецидивирующих циститов. Как показывают данные современной литературы, проблема частично решается путем модуляции микробиоты кишечника. В статье представлен обзор результатов исследований и подходов к комплексной терапии таких больных.

**Заключение.** Имеющаяся на российском фармацевтическом рынке линейка нутрицевтиков, представляющих собой сочетание пробиотиков и ряда синергидных компонентов с доказанной эффективностью, позволяет за счет модуляции микробиоты кишечника успешно и безопасно избавляться от состояний, сопровождающихся высоким риском формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и может использоваться как инструмент первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф.

**Ключевые слова:** микробиота, коморбидность, холестерин, дислипидемия, профилактика.

**Для цитирования:** Ахмедов В. А. Модуляция кишечной микробиоты как средство первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 60–65. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.009>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Modulation of the intestinal microbiota as a means of primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes

Vadim A. Akhmedov, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v\_akhmedov@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

## Abstract

**Background.** Cardiovascular diseases associated with dyslipidemia are the leading causes of mortality and disability of the population. The peculiarities of drug therapy of hypercholesterolemia dictate the need to take into account the individual characteristics of patients, among whom persons with comorbid conditions predominate, taking a large number of drugs prescribed by narrow specialists and having a risk of side effects from treatment. Unfavorable comorbidity is a combination of dyslipidemia with chronic constipation and cystitis, especially in patients in the pre and postmenopausal period.

**Results.** According to recent data, this comorbidity is very unfavorable in terms of increasing the risk of adverse cardiovascular events in patients. Of course, in such patients, in addition to correcting cholesterol indicators, a parallel safe correction of comorbid conditions associated with an increased risk of cardiovascular catastrophes, in particular, constipation, bloating, recurrent cystitis, is also required. As the data of recent literature show, this problem is partially solved by modulating the intestinal microbiota. The article provides an overview of research results and approaches to complex therapy for such patients.

**Conclusion.** The line of nutraceuticals available on the Russian pharmaceutical market, which are a combination of probiotics and a number of synergistic components with proven effectiveness, allows, due to the modulation of the intestinal microbiota, to successfully and safely relieve patients from conditions accompanied by a high risk of the formation and progression of cardiovascular diseases and can be used as a tool for primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes.

**Keywords:** microbiota, comorbidity, cholesterol, dyslipidemia, prevention.

**For citation:** Akhmedov V. A. Modulation of the intestinal microbiota as a means of primary and secondary prevention of cardiovascular catastrophes. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 60–65. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.009>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**табильность и постоянство микробиома являются одним из ключевых факторов здоровья не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и многих других органов и систем организма человека. Для стабилизации состояния микробиоты в клинической практике часто применяются пробиотики, по своей сути являющиеся живыми бактериями, способными колонизировать различные отделы кишечника и подавлять рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При модуляции состояния микрофлоры кишечника пробиотики начинают проявлять достаточно широкий потенциал терапевтического воздействия, способствуя стабилизации консистенции стула [1], улучшению состояния пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и антибиотик-ассоциированной диареей, дивертикулярной болезнью кишечника [2, 3]. Помимо органов ЖКТ модуляция микробиоты кишечника находит применение в лечении и превенции острых респираторных вирусных инфекций и гриппа [4], лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей [5], профилактике развития опухолей [6], снижении системного воспаления, оксидативного стресса, уровня глюкозы и улучшении почечной функции у пациентов с сахарным диабетом с развившейся диабетической нефропатией [7], а также в предотвращении формирования и лечении аллергических реакций [8].

В последние годы все больший интерес приобретает изучение возможности применения пробиотиков в комплексном лечении и профилактике сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, снижении кардиоваскулярного риска за счет их плейотропного эффекта. В исследовании, проведенном в Китае у пациентов с атеросклерозом, микробиота кишечника была проанализирована методом 16S-секвенирования. Было обнаружено, что микробный состав кишечника пациентов с коронарным атеросклерозом значительно отличался от здоровых добровольцев и что различия в составе кишечных микробов могут быть использованы для прогнозирования риска атеросклероза [9].

При атеросклерозе пробиотики могут прямо или косвенно замедлять прогрессирование атерогенеза с помощью следующих механизмов: регулируя липидный обмен, улучшая функцию эндотелия сосудов и влияя на поляризацию макрофагов [10]. Недавние исследования показали, что пробиотики могут улучшать эндотелиальную дисфункцию, подавляя окислительный стресс и воспаление сосудов, восстанавливая структуру эндотелия и повышая уровень оксида азота, что потенциально задерживает прогрессирование коронарного атеросклероза на ранней стадии [11]. В экспериментальном исследовании было доказано, что некоторые пробиотики обладают превосходной антиоксидантной способностью [12]. Так, *Lactococcus lactis* MG5125, *Bifidobacterium bifidum* MG731 и *Bifidobacterium animalis* MG 741 эффективно повышали общую антиоксидантную способность и ослабляли окислительный стресс, вызванный перекисью водорода ( $H_2O_2$ ),

как у мышей, так и в клетках HepG2, исходя из чего авторами было предположено, что этот эффект может быть связан с повышением уровня глутатиона и выработкой нескольких антиоксидантных ферментов этими пробиотиками. Кроме того, авторы также обнаружили, что эти пробиотики могут играть важную роль в опосредовании перекисного окисления липидов [12].

Благотворное воздействие пробиотиков на эндотелиальную дисфункцию также было обнаружено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании с участием 81 белой женщины, у которой прием пробиотиков, состоящих из лактобактерий, бифидобактерий, стрептококков и энтерококков снижал систолическое артериальное давление (АД), уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), тромбомодулина и других параметров, связанных с дисфункцией эндотелия. Примечательно, что высокая доза пробиотиков ( $1 \times 10^{10}$  КОЕ/день) показала более значительный эффект, чем низкая ( $2,5 \times 10^9$  КОЕ/день) [13]. Ось «кишечник – сердце» относится к двунаправленной взаимосвязи между кишечной микробиотой и сердцем [14]. Дисбаланс оси «кишечник – сердце», возникающий в результате изменения состава кишечной микробиоты, играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [14].

При сравнении образцов кала здоровых людей, а также пациентов с осложнениями атеросклероза, такими как инфаркт миокарда и инсульт, были обнаружены четкие различия в составе флоры между двумя группами образцов кала, со значительным обогащением рода *Collins* в кале пациентов с симптомным атеросклерозом [15]. Кроме того, было показано, что обилие кишечных микробов, таких как *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus*, полезно для прогнозирования ишемической болезни сердца (ИБС) [16]. Применение пробиотиков, таких как бифидобактерии, может оказывать антагонистическое воздействие на некоторые специфические вредные бактерии в кишечнике и повышать уровень полезных таксонов микроорганизмов [17]. Добавление пробиотиков может усиливать противовоспалительные и антиоксидантные свойства и сопровождаться активностью, регулирующей обмен веществ и работу кишечника также в условиях ремоделирования сердца. Таким образом, пробиотики обладают большим потенциалом для ослабления или предотвращения ремоделирования сердца у пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда [18].

Важное клиническое значение в снижении кардиоваскулярного риска имеет штамм *Bifidobacterium longum* BB536 [19]. Данный штамм BB536 оказывает влияние на становление нормализации липидного профиля крови, а также способствует активации синтеза фитоэстрогенов (эквол, даидзеин) из изофлавонов соевого молока, что является дополнительным механизмом нормализации жирового состава крови [19].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах с гиперхолестеринемией, вызванной обогащенной холестерином диетой, прием *B. longum* BB536 в течение 8 недель сопровождался значительным снижением общего холестерина, отложения липидов в печени и размера адипоцитов, оказывая позитивное влияние на функцию печени и почек [20]. В другом экспериментальном исследовании был показан защитный эффект верблюжьего молока, ферментированного *B. longum* BB536, на липидный профиль крови у крыс с гиперхолестеринемией. При этом у экспериментальных животных отмечалось снижение прироста массы тела на 40%, триглицеридов сыворотки – на 45%, а также было отмечено снижение общего холестерина на 30%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 54%, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – на 42%. Дополнительными метаболическими эффектами были снижение уровня аспартатаминотрансферазы на 31%, аланинаминотрансферазы – на 39%, мочевины – на 34% и креатинина – на 25% при увеличении уровней липопротеинов низкой плотности на 18%, альбумина – на 37% и общего белка – на 29% [21].

Гиполипидемическое действие было также показано при приеме йогурта на основе *B. longum* BB536, которое сопровождалось значительным уменьшением концентрации в крови общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП [22].

Помимо эффективного использования пробиотиков для снижения риска атеросклероза и кардиального риска у коморбидных пациентов, принимающих большое количество медикаментов и имеющих большой риск развития побочных эффектов от назначения синтетических статинов, в последние годы представляют интерес экстракты красного риса, содержащие значительные количества полифенольных проантокинонов, флавоноидов и природных статинов (не менее 13 разновидностей, в т. ч. монаколин К) и тем самым оказывающие антиоксидантный, противовоспалительный и гиполипидемический эффект, дополнительно улучшая обмен углеводов, модулируя липидный профиль и уменьшая жесткость сосудистых стенок [23, 24].

В экстрактах красного риса были обнаружены различные формы монаколинов: монаколин К (также известен как ловастатин), α-, β-дегидромонаколин L, монаколин L2 и др. [25]. Монаколин К обладает антипролиферативным и апоптотическим эффектом и может применяться у пациентов с непереносимостью других статинов, что нашло отражение в рекомендациях Международной группы экспертов по липидам [26]. Для пациентов с метаболическим синдромом представляет интерес комбинация препаратов, содержащих красный дрожжевой рис и коэнзим Q<sub>10</sub>. В исследовании, в которое были включены 104 пациента с метаболическим синдромом без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, из которых 52 человека получали один раз в день пероральный препарат, содержащий красный дрожжевой рис и коэнзим Q<sub>10</sub>, добавленный в их рацион на 2 месяца, а группа сравнения (52 пациента) придерживалась только программы диеты, было показано, что в обеих группах наблюдалось значительное снижение АД, триглицеридов холестерина ЛПНП и глюкозы. Однако в основной группе наблюдалось большее снижение систолического АД (-5,2 против 3,0 мм рт. ст.), диастолического АД (-4,9 против 2,9 мм рт. ст.), общего холестерина (-17,2%), холестерина ЛПНП (-21,8%), триглицеридов (-16,0%) и глюкозы сыворотки крови (-3,4%) по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) [27], что позволило сделать вывод о безопасности, хорошей переносимости такой комбинации

красного дрожжевого риса и коэнзима Q<sub>10</sub> в ведении пациентов с метаболическим синдромом.

Не менее интересные результаты были получены в применении комбинации *B. longum* BB536 и экстракта красного риса (10 мг монаколина К на 1 дозу), что сопровождалось улучшением значений биомаркеров атеросклероза у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией ( $n = 33$ ; 18-70 лет). Назначение нутрицевтика сопровождалось снижением показателя общего холестерина на 10,4% [28]. Следовательно, комбинированный прием смеси *B. longum* BB536, экстракта красного риса (10 мг/сут монаколина К), ниацина и коэнзима Q<sub>10</sub> (Lactoflorene® Холестерол) является безопасным и весьма многообещающим нутрицевтическим подходом к улучшению липидного профиля крови и кардиоваскулярного риска.

Не менее значимое внимание в современной литературе отводится проблеме запора и кардиоваскулярного риска. В недавно проведенном менделевском рандомизационном анализе с двумя выборками было показано наличие причинно-следственной связи запора с фибрилляцией предсердий [29]. В другом исследовании был проведен анализ данных 3 359 653 пациентов, у 237 855 (7,1%) из них были выявлены запоры. После многофакторных поправок на демографические данные, распространенные сопутствующие заболевания, лекарственные препараты и социально-экономический статус у пациентов с запорами (по сравнению с людьми без запоров) смертность от всех причин была на 12% выше (отношение рисков [ОР] 1,12; 95% ДИ 1,11-1,13), частота ИБС – на 11% выше (ОР 1,11; 95% ДИ 1,08-1,14) и на 19% выше была частота ишемического инсульта (ОР 1,19; 95% ДИ 1,15-1,22).

Пациенты, принимавшие один и ≥ 2 видов (по сравнению с отсутствием) слабительных препаратов, имели аналогичный более высокий риск смертности от всех причин (ОР [95% ДИ], 1,15 [1,13-1,16] и 1,14 [1,12-1,15] соответственно), развития ИБС (ОР [95% ДИ], 1,11 [1,07-1,15] и 1,10 [1,05-1,15] соответственно) и перенесенный ишемический инсульт (ОР [95% ДИ], 1,19 [1,14-1,23] и 1,21 [1,16-1,26] соответственно) [30]. В датском исследовании было также показано, что запоры и сопровождающее их вздутие живота ассоциировались с повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности венозных тромбоэмболий [31]. Особенno неблагоприятным сочетанием является запор у лиц с ожирением. Даже для пациентов с функциональным заболеванием, таким как СРК, имеющих избыточную массу тела или ожирение, было характерно более тяжелое течение со склонностью к запорам, более распространенными клинически выраженным тревогой и депрессией, более выраженным синдромом абдоминальной боли и низким уровнем качества жизни, что, безусловно, даже на этом этапе может закладывать риск формирования у них сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом [32].

Исходя из этого, не менее важное значение отводится воздействию на данный механизм. Как оказалось, помимо гиполипидемического действия, содержащийся в нутрицевтике Lactoflorene® Холестерол *B. longum* BB536 оказывает влияние на снижение и этого патогенетического механизма риска кардиальных катастроф, уменьшая вздутие живота и запор. Даже при монотерапии *B. longum* BB536 были отмечены безопасность и частичная эффективность при лечении хронических запоров у пожилых людей [33]. Прием смеси *B. longum* BB536, *L. rhamnosus* и витамина В<sub>6</sub> пациентами с непереносимостью лактозы и желудочно-кишечными симптомами на безлактозной диете ( $n = 23$ ) сопровождался улучшением состояния кишечной микробиоты, уменьшением вздутия живота

( $p = 0,028$ ) и запора ( $p = 0,045$ ). Прием данной смеси пробиотиков увеличивал количество видов бактерий, участвующих в переваривании лактозы (в т. ч. бифидобактерий), а содержание токсичного фенола уменьшалось [34].

Помимо *B. longum* BB536 имеется ряд других штаммов, оказывающих влияние на вздутие живота и запор, в частности *B. lactis* HN019. Как было показано, *B. lactis* HN019 сокращает время прохождения через кишечник и увеличивает частоту дефекации при функциональных запорах, возможно, за счет модуляции оси «кишечник – мозг – микробиота», главным образом через серотониновый сигнальный путь, посредством короткоцепочечных жирных кислот, полученных в результате микробной ферментации [35]. Таким образом, *B. lactis* HN019 ТМ является пробиотиком, который может способствовать облегчению расстройств, связанных с нарушением перистальтики кишечника [35]. Благодаря данному механизму пробиотик снижает вероятность кардиального риска как у здоровых молодых пациентов с функциональными расстройствами кишечника, так и у уже имеющих высокий кардиальный риск.

На российском рынке присутствует нутрицевтик Lactoflorene® Плоский живот, содержащий *B. lactis* HN019 ТМ. Кроме того, в состав данного нутрицевтика входит *L. acidophilus* NCFM с рядом важных свойств. В радиомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что назначение йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* HN019, сопровождалось значительным сокращением времени прохождения содержимого через толстую кишку через две недели терапии, показав отличный эффект при лечении запоров [36]. Содержащаяся в данном нутрицевтике  $\alpha$ -галактозидаза также обладает доказанной эффективностью в отношении вздутия живота [37]. Назначение  $\alpha$ -галактозидазы, принимаемой с продуктами с высоким содержанием галактоолигосахаридов (ГОС), обеспечивало клинически значимое уменьшение вздутия живота у чувствительных к ГОС пациентов с СРК [37]. Дополнительно содержащиеся в нутрицевтике  $\beta$ -галактозидаза, а также экстракты ромашки, мелиссы, пассифлоры и имбиря усиливают эффективность воздействия на вздутие живота. Следовательно, применение нутрицевтика Lactoflorene® Плоский живот является дополнительным компонентом снижения кардиоваскулярного риска у здоровых людей и страдающих запорами и вздутием живота, оказывая эффект как при первичной, так и при вторичной профилактике прогностически неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний.

Не менее важное значение отводится в современной литературе безопасным направлениям терапии хронического цистита. И это неслучайно. Описанный при интерстициальном цистите болевой синдром в мочевом пузыре проявляется тазовой болью с расстройствами мочеиспускания или без них, при этом в клинической картине у молодых пациентов преобладают частые позывы к мочеиспусканию, дизурия, диспареуния и боль в наружных половых органах, а у пожилых пациентов преобладают никтурия и недержание мочи [38]. Безусловно, данная проблема оказывает влияние на повседневную деятельность, физическое здоровье, психосоциальное функционирование и качество жизни пациентов и может способствовать повышению АД и увеличивать риск формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [39]. Более того, при возникновении инфекции мочевыводящих путей врачи, как правило, назначают антибиотики, которые часто влекут за собой формирование кишечного дисбионаза, а он, в свою очередь, может провоцировать реци-

дивы болезни [40], а также за счет развития у пациентов запоров и вздутия живота повышать риск сердечно-сосудистых катастроф. Данный факт диктует необходимость поиска альтернативных и безопасных способов терапии пациентов с хроническим циститом.

В последние годы появились исследования успешного применения пробиотиков в профилактике и комплексной терапии цистита. Назначение суппозиториев, содержащих бесклеточный супернатант из штамма *L. crispatus* GAI98322, ингибировало рост/образование биопленки широкого спектра патогенов за счет фактора, способствующего агрегации, и лизина, что позволяет препятствовать развитию рецидивирующего цистита у пациентов независимо от устойчивости патогенов к противомикробным препаратам [41]. Не менее интересные данные были получены относительно *Lactobacillus acidophilus* в экспериментальном исследовании [42]. Применение данного пробиотика у крыс с геморрагическим циститом, индуцированным приемом циклофосфамида, сопровождалось уропротекторным эффектом в отношении действия циклофосфамида на мочевой пузырь как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [42].

При оценке эффективности новой пероральной комбинации D-маннозы, экстракта граната, пребиотиков и пробиотиков для лечения острого цистита у женщин было отмечено, что применение данного нутрицевтика у 33 пациенток в течение 15 дней сопровождалось уменьшением типичных симптомов цистита с 11,5 (10,5–12,6) до 4,9 (4,0–5,9) через 15 дней и до 2,7 (2,1–3,3) через 30 дней от начала лечения ( $p$ -значения  $< 0,0001$ ) [43]. Это позволило исследователям сделать вывод, что действие соединений, вводимых в этой новой комбинации, может быть полезно в эффективном лечении симптомов острого цистита у женщин без применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев.

Таким образом, модуляция кишечной микробиоты помогает как ЖКТ, так и влагалищу противостоять инвазии и адгезии уропатогенов, регулирует кишечную флору, уменьшает запоры в правильных дозах, укрепляет иммунную систему, а также увеличивает популяцию лактобацилл, которые модулируют сбалансированный pH во влагалище [44]. Следовательно, восстановление сбалансированной микробной флоры имеет важное значение при наличии различных факторов, способствующих развитию инфекций мочевыводящих путей (ИМП), таких как ношение синтетического белья, использование геля для стирки нижнего белья с отдушкой и тампонов [44].

На российском фармацевтическом рынке представлен нутрицевтик Lactoflorene® Цист. Решение комбинировать *L. paracasei* и натуральные ингредиенты с синергетическим действием против патогенов в мочевыводящих путях и стенках влагалища дало значительное преимущество Lactoflorene® Цист перед другими типами нутрицевтиков. В исследовании профессора Викариотто изучалась эффективность долгосрочной профилактики с использованием нутрицевтического продукта Lactoflorene® Цист. В состав продукта входят пробиотический штамм *Lactobacillus paracasei* LC11, экстракт клюквы CanPure™ и D-манноза растительного происхождения – такое сочетание направленно на предотвращение рецидивирующих несложных инфекций мочевыводящих путей [45].

В этом одноцентровом исследовании приняли участие женщины с острой ИМП и рецидивирующими неосложненными ИМП в анамнезе. Участницы исследования сначала получали лечение фосфомицином (3 г один раз в день

в течение 2 дней) для устранения любой основной инфекции, затем принимали Lactoflorene® Цист один раз в день в течение 10 дней каждого месяца на протяжении 90 дней (группа 1), Lactoflorene® Цист один раз в день в течение 90 дней (группа 2) или без лечения (группа 3, контроль). Основной конечной точкой исследования была частота рецидивов ИМП в течение периода исследования. Также фиксировались любые нежелательные явления, связанные с лечением. В данном исследовании приняли участие в общей сложности 55 женщин (средний возраст – 39,3 года; диапазон – 20–46 лет). По завершении исследования было отмечено, что значительно более высокая доля женщин в контрольной группе страдала ИМП в течение периода исследования по сравнению с двумя группами, которые принимали Lactoflorene® Цист (52,9% против 16,0% в 1-й группе и 15,5% во 2-й группе;  $p < 0,01$ ). Аналогичным образом более высокая доля пациенток в 1-й (65,8%) и 2-й группе (68,7%) не имели признаков ИМП во время исследования по сравнению с контрольной группой. При этом не сообщалось о каких-либо побочных явлениях у женщин, принимавших участие в исследовании. На основании данного исследования был сделан вывод, что профилактический прием Lactoflorene® Цист был эффективным и безопасным при рецидивирующих неосложненных ИМП у женщин в пременопаузе [45].

### Заключение

Современные аспекты первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, которые являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения, в настоящее время приобретают особую актуальность и значимость для практического здравоохранения. Особенности фармакотерапии гиперхолестеринемии – одного из ведущих факторов риска инфаркта миокарда и инсульта – обязывают врачей тщательно учитывать персональные особенности пациентов, в частности их возраст, специфику питания и двигательной активности. В настоящее время в клинической практике преобладают коморбидные пациенты, принимающие большое количество препаратов, назначаемых узкими специалистами по каждой из нозологий. Более того, частой коморбидностью является сочетание дислипидемии с хроническими запорами и циститами, особенно у лиц в пре- и постменопаузы. В современной литературе, данная коморбидность является очень тревожной в плане повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов.

При назначении терапии статинами требуется пожизненное лечение, поэтому выбор статина, наиболее безопасного для каждого конкретного пациента, особенно коморбидного, имеет ключевое клиническое значение, тем более у хрупких пациентов пожилого возраста с учетом спектра выявляемых побочных эффектов статинов. Именно поэтому применение природных статинов (монаколины K, J, L) характеризуется потенциальными преимуществами в виде высокого профиля безопасности, дифференцированного накопление в тканях, отсутствия избыточной активации систем переработки ксенобиотиков, а также наличия более выраженного противовоспалительного, цитопротективного и противоопухолевого эффектов. Безусловно, таким пациентам требуется и параллельная безопасная коррекция коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным риском формирования кардиоваскулярных катастроф, в частности запоров, вздутия живота, рецидивирующих циститов. Имеющаяся на российском фармацевтическом рынке линейка нутрицевти-

ков Lactoflorene® Холестерол, Lactoflorene® Плоский живот и Lactoflorene® Цист, представляющих собой сочетание пробиотиков и ряда синергидных компонентов с доказанной эффективностью, позволяет за счет модуляции микробиоты кишечника успешно и безопасно избавлять пациентов от постоянных, сопровождающихся высоким риском формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, и может использоваться как инструмент первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных катастроф. ■

### Литература/References

1. *Lei Y., Xu M., Huang N., et al.* Meta-analysis of the effect of probiotics or synbiotics on the risk factors in patients with coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1154888.
2. *Gays O. B., Livzan M. A.* Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. *РМЖ.* 2023; 5: 12-19.  
[*Gaus O. V., Livzan M. A.* Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. *RMJ.* 2023; 5: 12-19. (In Russ.)]
3. *Ливзан М. А., Гаус О. В., Лисовский М. А.* Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста. *РМЖ.* 2023; 1: 20-26.  
[*Livzan M. A., Gaus O. V., Lisovsky M. A.* Diverticular disease: gut microbiota in the clinician's practice. *RMJ.* 2023; 1: 20-26. (In Russ.)]
4. *Alcazar C. G., Paes V.M., Shao Y., et al.* The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: a systematic review. *Lancet Microbe.* 2022; 3 (11): e867-e880.
5. *Elkafas H., Walls M., Al-Hendy A., et al* Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 1059825.
6. *Srivastava S., Dubey A. K., Madaan R., et al.* Emergence of nutrigenomics and dietary components as a complementary therapy in cancer prevention. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022; 29 (60): 89853-89873.
7. *Dai Y., Quan J., Xiong L., et al.* Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022; 44 (1): 862-880.
8. *Fiocchi A., Cabana M. D., Mennini M.* Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (9): 2219-2242.
9. *Jie Z., Xia H., Zhong S. L., et al.* The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications.* 2017; 8: 845.
10. *Zhai T., Wang P., Hu X., et al.* Probiotics Bring New Hope for Atherosclerosis Prevention and Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 3900835.
11. *Pavlidou E., Fasoulas A., Mantzorou M., et al.* Clinical Evidence on the Potential Beneficial Effects of Probiotics and Prebiotics in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (24): 15898.
12. *Lee J. Y., Kang C. H.* Probiotics alleviate oxidative stress in H2O2-exposed hepatocytes and t-BHP-induced C57BL/6 mice. *Microorganisms.* 2022; 10 (2): 234.
13. *Tripolt N. J., Leber B., Blattl D., et al.* Short communication: Effect of supplementation with Lactobacillus casei Shirota on insulin sensitivity, beta-cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome – a pilot study. *Journal of Dairy Science.* 2013; 96: 89-95.
14. *Kamo T., Akazawa H., Suzuki J. I., et al.* Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart Failure. *Korean Circulation Journal.* 2017; 47: 663-669.
15. *Karlsson F. H., Fak F., Nookae I., et al.* Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications.* 2012; 3: 1245.
16. *Emoto T., Yamashita T., Kobayashi T., et al.* Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart and Vessels.* 2017; 32: 39-46.

17. *Din A. U., Hassan A., Zhu Y.*, et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019; 103: 9217-9228.
18. *Taslim N. A., Yusuf M., Ambari A. M.*, et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, Metabolic and Gut Microbiota Modulation Activities of Probiotic in Cardiac Remodeling Condition: Evidence from Systematic Study and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023; 15 (4): 1049-1061.
19. Громова О. А., Торшин И. Ю. Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* BB536 — нутрицевтик широкого профиля. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198 (2): 77-85.  
[Gromova O. A., Torshin I. Yu. Probiotic strain *Bifidobacterium longum* BB536 — a nutraceutical of a wide profile. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 198 (2): 77-85. (In Russ.)]
20. Al-Sheraji S. H., Amin I., Azlan A. et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on lipid profile and histopathological changes in hypercholesterolaemic rats. *Benef Microbes*. 2015; 6 (5): 661–668.
21. El-Zahar K. M., Hassan M. F. Y., Al-Qaba S. F. Protective Effect of Fermented Camel Milk Containing *Bifidobacterium longum* BB536 on Blood Lipid Profile in Hypercholesterolemic Rats. *J Nutr Metab*. 2021; 2021: 1557945.
22. Al-Sheraji S. H., Ismail A., Manap M. Y., et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing *Bifidobacterium pseudocatenulatum* G4 or *Bifidobacterium longum* BB536. *Food Chem*. 2012; 135 (2): 356-361.
23. Громова О. А., Торшин И. Ю. Хеморектомный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 199 (3): 74-85.  
[Gromova O. A., Torshin I. Yu. Chemoreactome analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monacolin K. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 199 (3): 74-85.]
24. Minamizuka T., Koshizaka M., Shoji M., et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30 (3): 424-435.
25. Benjian C., Xiaodan H., Huiting P., et al. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K β-hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. *J Tradit Chin Med*. 2022; 42 (2): 264-271.
26. Banach M., Catapano A. L., Cicero A. F. G., et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. On Behalf Of The International Lipid Expert Panel IleP. *Pharmacol Res*. 2022; 183: 106370.
27. Mazza A., Lenti S., Schiavon L., et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2018; 105: 992-996.
28. Ruscica M., Pavanello C., Gandini S., et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk – a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2019; 18 (1): 13.
29. Dong Q., Chen D., Zhang Y., et al. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *J Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1080982.
30. Sumida K., Molnar M. Z., Potukuchi P. K., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 114-120.
31. Sundbøll J., Szépligeti S. K., Adelborg K., et al. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e037080.
32. Федорин М. М., Ливзан М. А., Гаус О. В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 306-311.  
[Fedorin M. M., Livzan M. A., Gaus O. V. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 306-311. (In Russ.)]
33. Takeda T., Asaoka D., Nojiri S., et al. Usefulness of *Bifidobacterium longum* BB536 in Elderly Individuals With Chronic Constipation: A Randomized Controlled Trial. *N. Am J Gastroenterol*. 2023; 118 (3): 561-568.
34. Bonfrate L., Di Palo D. M., Celano G., et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (3): e13201.
35. Cheng J., Laitila A., Ouwehand A. C. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 Effects on Gut Health: A Review. *Front Nutr*. 2021; 8: 790561.
36. Magro D. O., de Oliveira L. M., Bernasconi I., et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J*. 2014; 13: 75.
37. Tuck C. J., Taylor K. M., Gibson P. R., et al. Increasing Symptoms in Irritable Bowel Symptoms With Ingestion of Galacto-Oligosaccharides Are Mitigated by α-Galactosidase Treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (1): 124-134.
38. Li J., Yi X., Ai J. Broaden Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14594.
39. Homma Y., Akiyama Y., Tomoe H., et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int. J. Urol.* 2020; 27: 578-589.
40. Clemens J. Q., Erickson D. R., Varela N. P., et al. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J. Urol.* 2022; 208: 34-42.
41. Watanabe T., Sadahira T., Hirakawa H., et al. Exploration of the protein-dependent mechanism of *Lactobacillus crispatus* GAI98322 to prevent recurrent cystitis. *J Infect Chemother*. 2023; 29 (10): 1001-1004.
42. Minhos L. F., da Silva de Lima Gehlen A. C., Júnior F. F. B., et al. Evaluation of the Efficacy of *Lactobacillus acidophilus* in the Treatment of Cyclophosphamide-induced Hemorrhagic Cystitis in Wistar Rats. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023; 24 (3): 438-449.
43. Pugliese D., Acampora A., Porreca A., et al. Effectiveness of a novel oral combination of D-Mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics in the treatment of acute cystitis in women. *Arch Ital Urol Androl*. 2020; 92 (1): 34-38.
44. Karlsson M., Scherbak N., Khalaf H., et al. Substances released from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 potentiate NF-κB activity in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2012; 66 (2): 147-156.
45. Murina F., Vicariotto F., Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia*. 2021; 88 (1): 64-68.

**Сведения об авторе:**

**Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v\_akhmedov@mail.ru

**Information about the author:**

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.) Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; v\_akhmedov@mail.ru

**Поступила/Received** 05.08.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 06.09.2023

**Принята в печать/Accepted** 26.09.2023

# Доклинические исследования российских биологических препаратов на основе технологически обработанных антител: обзор зарубежных публикаций

Н. Ф. Бункин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6893-1739>, nbunkin@mail.ru

В. Л. Войков<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6404-7508>, v109028v1@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана; 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

## Резюме

**Введение.** Эффективность, безопасность и механизм действия биологических препаратов, полученных на основе градуальной технологии, являются объектом растущего интереса в научных кругах. К настоящему времени в научной литературе опубликовано более 500 статей, которые посвящены результатам исследования их фармакологической активности, механизмов действия и безопасности. При этом результаты ряда исследований, начиная от механизма действия и заканчивая эффективностью препаратов, полученных по вышеуказанной технологии (технологически обработанные антитела) *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, опубликованы в международных высокорейтинговых журналах. С использованием общепринятых для современной доказательной медицины экспериментальных и клинических подходов было показано, что препараты на основе технологически обработанных антител по эффективности и безопасности не уступают современным лекарственным средствам в соответствующих терапевтических группах и открывают новые возможности лечения широкоприменимых и некоторых социально значимых заболеваний.

**Цель работы.** Данная статья посвящена обзору результатов доклинических исследований технологически обработанных антител к различным мишениям.

**Результаты.** Проведено исследование содержания целого пула работ, освещавших исследования эффективности и механизма действия препаратов на основе технологически обработанных антител к различным мишениям.

**Заключение.** Публикации в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах с высокими требованиями к качеству исследований помогают продемонстрировать новые результаты по данному вопросу, что особенно важно для тематики, связанной с исследованиями технологически обработанных антител.

**Ключевые слова:** доклинические исследования, технологически обработанные антитела, противовирусные препараты, препараты с анксиолитической активностью, противодиабетические препараты, препараты для лечения эректильной дисфункции, обзор литературы, градуальная технология.

**Для цитирования:** Бункин Н. Ф., Войков В. Л. Доклинические исследования российских биологических препаратов на основе технологически обработанных антител: обзор зарубежных публикаций. Лечебный Врач. 2023; 10 (26): 66-70. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.010>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Preclinical studies of Russian biological drugs based on technologically processed antibodies: review of foreign publications

Nikolai F. Bunkin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6893-1739>, nbunkin@mail.ru

Vladimir L. Voeikov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6404-7508>, v109028v1@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bauman Moscow State Technical University;

5 b. 1 2nd Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M. V. Lomonosov Moscow State University; 1 b. 12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia

**Abstract**

**Background.** The effectiveness, safety and mechanism of action of biological drugs manufactured on the basis of gradual technology, is an object of growing interest in scientific circles. To date, more than 500 articles have been published in the scientific literature, which are devoted to the results of the study of their pharmacological activity, mechanisms of action, and safety. At the same time, the results of a number of studies, ranging from the mechanism of action and ending with the effectiveness of drugs manufactured using the above mentioned technology (technologically processed antibodies) *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*, have been published in international highly rated journals. Using experimental and clinical approaches generally accepted for modern evidence-based medicine, it was shown that drugs based on technologically processed antibodies are not inferior in effectiveness and safety to modern drugs in the corresponding therapeutic groups and open up new opportunities in the treatment of widespread and some socially significant diseases.

**Objective.** This article is devoted to the review of the results of preclinical studies of technologically processed antibodies to various targets.

**Results.** A study of the content of a number of papers covering studies of the effectiveness and mechanism of action for drugs based on technologically processed antibodies to various targets has been conducted.

**Conclusion.** Publications in highly-rated peer-reviewed scientific journals with high requirements for the quality of research help demonstrate new results on this issue, which is especially important for topics related to the research of technologically processed antibodies.

**Keywords:** preclinical studies, technologically processed antibodies, antiviral drugs, drugs with anxiolytic activity, anti-diabetic drugs, drugs treating erectile dysfunction, review, gradual technology.

**For citation:** Bunkin N. F., Voeikov V. L. Preclinical studies of Russian biological drugs based on technologically processed antibodies: review of foreign publications. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 66-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.010>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Б**иологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии (поэтапная обработка фармацевтической субстанции биологического происхождения, на каждом этапе которой ее разведение сопровождается контролируемым воздействием с использованием автоматизированной микрофлюидной системы; Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.7.0001), представляют собой относительно новое направление в отечественной фармакологии. Они предназначены для терапии широкого спектра заболеваний (инфекционных, неврологических, урологических, эндокринологических и других). С использованием общепринятых для современной доказательной медицины экспериментальных и клинических подходов было показано, что препараты на основе вышеуказанной технологической обработки антител (ТО АТ) по эффективности и безопасности не уступают современным лекарственным средствам в соответствующих терапевтических группах и открывают новые возможности лечения широко распространенных и некоторых социально значимых заболеваний. На сегодняшний день в рецензируемых русскоязычных научных журналах представлено около пяти сотен публикаций по результатам исследования всех аспектов эффективности и безопасности препаратов на основе ТО АТ. Часть работ по исследованиям препаратов на основе ТО АТ *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* представлены и в англоязычных рецензируемых научных журналах. Эти публикации основаны на исследованиях, проведенных не только в российских, но и во французских, американских, норвежских, словенских и других лабораториях. Сами исследования, о которых пойдет речь далее, проведены в соответствии с принципами доказательной медицины. Данная статья представляет собой краткий обзор результатов доклинических (*in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*) исследований ТО АТ к ряду антигенов, опубликованных в зарубежных научных изданиях.

**Исследования *in vitro* и *ex vivo*****Противовирусные препараты**

Первой группой исследований, проведенных *in vitro* и *ex vivo*, являются исследования механизма влияния препаратов на основе ТО АТ на свою молекулу-мишень. Так, в журнале *The Journal of Immunology* опубликованы результаты исследований ТО АТ

к ИФН- $\gamma$ , являющихся действующим веществом (одним или в комбинации с другими ТО АТ) противовирусных препаратов Анаферон детский, Эргоферон и Рафамин, свидетельствующие о том, что препарат вызывает конформационные изменения в молекуле ИФН- $\gamma$  [1]. Эти изменения сосредоточены на границе интерфейса между двумя мономерами, а также на их С-концах, которые участвуют в связывании ИФН- $\gamma$  со своим рецептором, о чем свидетельствуют данные спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии) высокого разрешения в жидкостях. Согласно результатам радиолигандного анализа ТО АТ к ИФН- $\gamma$  также увеличивают специфическое связывание ИФН- $\gamma$  с его рецептором в клетках U937 относительно плацебо и неспецифического контроля ( $p < 0,05$ ). Кроме того, препарат, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), усиливает индуцированную секрецию ИФН- $\gamma$  в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных пептидным пулом (ELISpot). Результаты данной работы раскрывают некоторые аспекты механизма противовирусного действия препаратов на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  (рис. 1).

Недавно в ряде высокорейтинговых международных журналов были опубликованы результаты физико-химических исследований свойств препаратов на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  в сравнении со свойствами контрольных препаратов. Основной вывод, полученный в исследованиях, проведенных с использованием метода терагерцовой спектроскопии в лабораториях разных стран, заключается в том, что препараты на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  в отличие от контрольных препаратов способны излучать в миллиметровом диапазоне, что приводит к колективным изменениям в сети водородных связей растворителя [3, 4]. В работе [4] проведено также молекулярное моделирование, которое объяснило механизм действия препарата на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  с физической точки зрения. Структурные изменения растворителя в препаратах, вероятнее всего, отвечают за описанные выше конформационные изменения в молекулах ИФН- $\gamma$ . Отличия в спектральных характеристиках, электропроводности, окислительно-восстановительных потенциалах между препаратами на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  и контрольной водой были обнаружены также и в недавно вышедшей в журнале *International Journal of Molecular Sciences* статье словенских ученых [5]. Особо важно подчеркнуть, что авторы двух из этих работ [3, 5] независимо друг от друга обнаружили, что препараты

**ИФН- $\gamma$  – мишень препарата на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$**

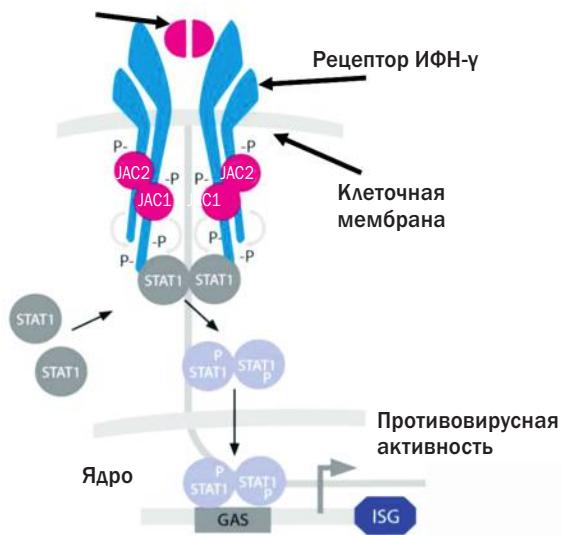


Рис. 1. Некоторые аспекты механизма действия препаратов на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$ . Рисунок адаптирован из [2] / Some aspects of the mechanism of action of the drug based on the TP Ab to IFN- $\gamma$ . Figure adapted from [2]

на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  могут оказывать воздействие на водное окружение своей мишени — на чистую воду или растворы ИФН- $\gamma$ , не подвергнутые технологической обработке, бесконтактно. Физико-химические свойства этих «реципиентов» после бесконтактного взаимодействия с препаратами на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  сближаются со свойствами «доноров». Авторы этих работ полагают, что для глубокого понимания механизма действия ТО АТ на их биологические мишени недостаточно ограничиваться только классическими представлениями о протекании химических реакций, но требуется учитывать и квантово-физические свойства взаимодействующих партнеров. В работе [6] было показано, что интенсивное встраивание приводит к агрегации макромолекул иммуноглобулина, а также формированию газовых нанопузьрков, адсорбирующих иммуноглобулин и, благодаря эффекту флотации, — к изменению физико-химических свойств раствора ТО АТ к ИФН- $\gamma$  по сравнению с контролем.

#### Препарат для лечения сахарного диабета

Влияние на мишень изучено и для комплексного препарата Субетта на основе ТО АТ к бета-субъединице рецептора инсулина ( $\beta$ IR) и эндотелиальной синтазе оксида азота (eNOS), которая повышает чувствительность тканей к инсулину и нормализует функцию эндотелия сосудов. Так, в *Nutrition & Diabetes* опубликованы данные об увеличении соотношения фосфорилированной бета-субъединицы рецептора инсулина к общему количеству бета-субъединицы рецептора инсулина ( $p < 0,001$  vs контроль) в лизатах адипоцитов, преинкубированных в течение 3 дней с препаратом (рис. 2) [7]. Высказано предположение о способности препарата Субетта активировать рецептор инсулина посредством воздействия на его  $\beta$ -субъединицы, конформационное состояние которых имеет важное значение для активации рецептора инсулина. Такое воздействие может служить одним из основных механизмов противодиабетического эффекта препарата. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и результаты работы, опубликованной в статье в *International Journal of Endocrinology* [8], в которой показано увеличение выработки адипонектина адipo-

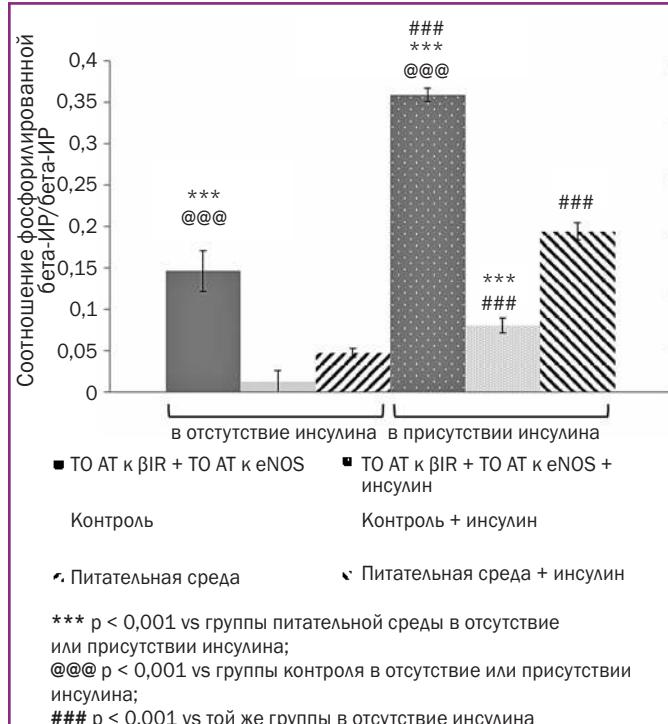


Рис. 2. Влияние препарата на основе ТО АТ к  $\beta$ IR и ТО АТ к eNOS на соотношение фосфорилированной бета-субъединицы рецептора инсулина к общему количеству бета-субъединицы рецептора инсулина [7] / The effect of the drug based on TP Ab to  $\beta$ IR and TP Ab to eNOS on the ratio of the phosphorylated beta subunit of the insulin receptor to the total amount of beta subunit of the insulin receptor [7]

цитами *in vitro* под действием препарата в отсутствие инсулина. Поскольку синтез адипонектина является инсулин-зависимым процессом, можно предположить, что данный эффект наблюдался за счет показанного выше модулирующего воздействия на бета-субъединицу рецептора инсулина.

#### Препарат с эндотелиопротекторным действием

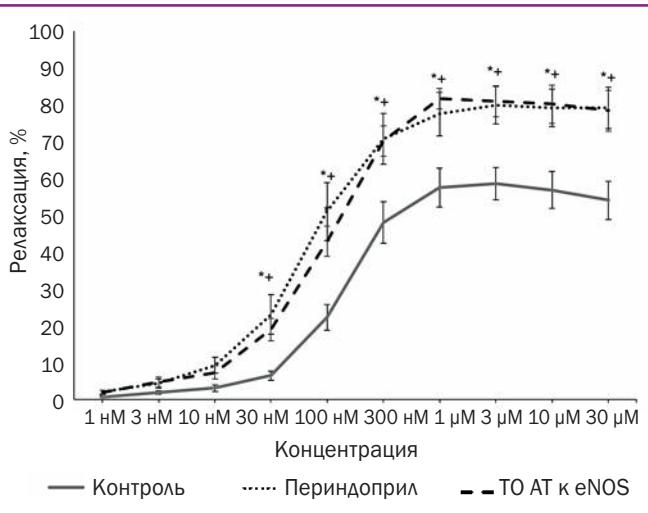
Прямое влияние препарата на основе ТО АТ к eNOS, являющихся действующим веществом (одним или в комбинации с другими ТО АТ) препаратов Импаза, Субетта, Афалаза, Диваза, на сужение и расширение сосудов *ex vivo* было изучено в исследовании грудной части аорты, взятой у крыс со спонтанной гипертензией. Для этого было проведено исследование эндотелий-зависимого расслабления сосудов в присутствии препарата после предварительного фенилэфрин-индуцированного сужения колец аорты в ответ на постепенное повышение концентрации ацетилхолина [9]. Показано, что препарат восстанавливает нарушенную функцию эндотелия, о чем свидетельствует повышенная по сравнению с контролем и сопоставимая с препаратом сравнения периндоприлом релаксация колец аорты крыс со спонтанной гипертензией ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

#### Исследования *in vivo*

Помимо изучения влияния на мишени и различные сигнальные пути, проведен ряд исследований эффективности препаратов на основе ТО АТ на моделях различных заболеваний у животных.

#### Препараты для лечения инфекционных заболеваний

В упомянутом ранее исследовании препарата на основе ТО АТ к ИФН- $\gamma$  увеличение выживаемости инфицированных



\* $p < 0,05$  – отличие между группой препарата Импаза и контролем;  
+ $p < 0,05$  – отличие между группой периндоприла и контролем

Рис. 3. Влияние препарата на основе ТО AT к eNOS или периндоприла на ацетилхолин-индуцированную релаксацию у крыс со спонтанной гипертензией. Данные представлены как  $m \pm SEM$  [9] / Effect of preparation based on TP Ab to eNOS or perindopril on acetylcholine-induced relaxation in rats with a spontaneous hypertension. The data is presented as  $m \pm SEM$  [9]

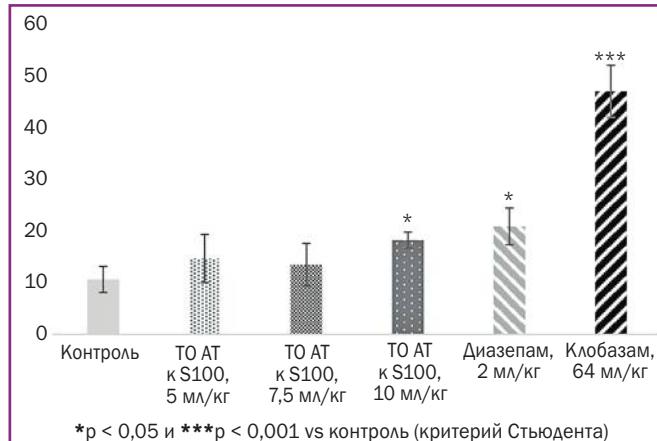


Рис. 4. Процент входов в открытые рукава приподнятоого крестообразного лабиринта [13] / Percentage of entrances to the open arms of the elevated plus maze [13]

\* $p < 0,05$  и \*\*\* $p < 0,001$  vs контроль (критерий Стьюдента)

гриппом А мышей под действием препарата по сравнению с контрольным образцом [1]. *Journal of Medical Virology* публикует данные о том, что Анаферон детский способствует увеличению выживаемости, средней продолжительности жизни, индекса защиты, снижению титра вируса в легких, а также размера пневмоочагов на срезах легких по сравнению с контролем [10]. При этом наблюдаемый эффект носит дозозависимый характер и в более высоких дозах сопоставим с эффектом препарата сравнения озельтамивира. Для компонентов антибактериального и противовирусного препарата Рафамин, содержащего ТО AT к МНС I + ТО AT к МНС II, в комбинации с препаратом амоксициллином + клавулановой кислотой, показано увеличение выживаемости у мышей с нейтропенией на модели летальной инфекции, вызванной полирезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, изучено влияние на бактериальную нагрузку в легких, а также ингибирование роста бактерий *in vitro* [11]. Показано, что компоненты препарата Рафамин повышают антибактериальную активность комбинированного антибактериального средства амоксициллин + клавулановая кислота в отношении устойчивого к нему штамма.

#### Препарат для лечения сахарного диабета

Для комплексного препарата Субетта показано влияние на уровень глюкозы в плазме, толерантность к глюкозе на модели сахарного диабета (СД) 2 типа [12]. В исследовании использовали специальную линию крыс Goto Kakizaki. К 28-му дню исследования уровни глюкозы в плазме натощак снижались только в группах препарата и препарата сравнения росиглитазона (по сравнению с контрольными группами). Данные перорального теста толерантности к глюкозе показали, что препарат значительно предотвращал возрастное спонтанное ухудшение толерантности к глюкозе по сравнению с контрольной группой.

#### Препарат с анксиолитической активностью

Препаратор на основе ТО AT к мозгоспецифическому белку S100 обладает анксиолитической активностью, изученной

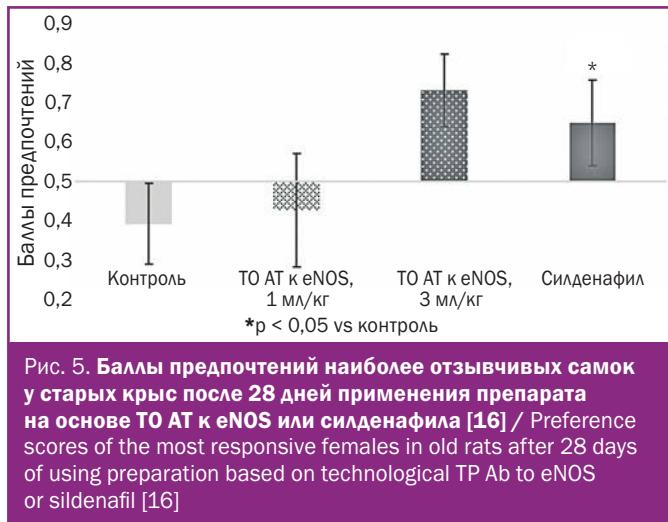
в поведенческих тестах на животных. В *Journal of Pharmacy and Pharmacology* опубликовано исследование, в котором изучалось поведение взрослых крыс в конфликтном тесте Vogel и приподнятом крестообразном лабиринте под действием препарата Тенотен, при участии контролей и препаратов сравнения (рис. 4) [13]. Под действием ТО AT к белку S100 увеличивается количество наказуемых взятий воды, сопровождающихся ударом электрического тока (то есть оказывал противотревожный эффект), а также количество входов крыс в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта. В журнале *Pharmacology, biochemistry and behavior* опубликованы результаты исследования эффекта ТО AT к S100 на нейробиологической модели тревожно-депрессивного состояния [14]. Показано, что введение ТО AT к S100 достоверно снижает мембранные и пороговые потенциалы премоторных интернейронов, отвечающих за защитное поведение экспериментального животного.

#### Препарат для лечения эректильной дисфункции

Изучены *in vivo* и эффекты препарата на основе ТО AT к eNOS, для лечения эректильной дисфункции. Так, показано влияние на стандартные параметры копулятивного поведения и половой побудительной мотивации крыс Wistar и Fisher 344 после 28-го дня приема препарата на основе ТО AT к eNOS как отдельно, так и в комбинации с препаратом сравнения силденафилом. Для этого проводили измерения длины полового члена в момент введения, интромиссии и эякуляции [15]. Кроме того, исследуемый препарат способствовал выбору наиболее отзывчивых самок у старых крыс после 28 дней применения (рис. 5), превозойдя по эффективности препарата сравнения силденафил [16].

#### Заключение

Как мы видим, во многих зарубежных журналах опубликованы доклинические исследования препаратов на основе ТО AT к различным белкам. Публикации в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах с высокими требованиями к качеству исследований помогают продемонстрировать новые результаты по данному вопросу, что особенно важно для тематики ТО AT, изучение которых часто сопровождается трудностями технического характера. Обмен опытом с зарубежными коллегами также является необходимым. Открытая публикация подходов к тестированию ТО веществ и результатов их исследований, проведенных в соответствии с международными требованиями к качеству доклинических исследований, может повысить



**Рис. 5. Баллы предпочтений наиболее отзывчивых самок у старых крыс после 28 дней применения препарата на основе TO AT к eNOS или силденафила [16]** / Preference scores of the most responsive females in old rats after 28 days of using preparation based on technological TP Ab to eNOS or sildenafil [16]

интерес учёных к данному вопросу. Помимо доклинических исследований разработка аналитических методик тестирования таких препаратов, а также клинические исследования и эксперименты, объясняющие физическую природу действия, также регулярно публикуются в зарубежных журналах [17-19].

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад в создание статьи по следующим пунктам: концепция статьи, разработка дизайна исследования, написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Литература/References

1. Tarasov S. A., Gorbunov E. A., Don E. S., et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *The Journal of Immunology*. 2020; 205 (5): 1345-1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.
2. Meager A. The interferons: characterization and application. Wiley-Blackwell: 2006. 460 pp.
3. Penkov N. Antibodies processed using high dilution technology distantly change structural properties of IFN $\gamma$  aqueous solution. *Pharmaceutics*. 2021; 13 (11): 1864. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111864.
4. Woods K. N. Modeling of protein hydration dynamics is supported by THz spectroscopy of highly diluted solutions. *Frontiers in Chemistry*. 2023; 11: 1131935. doi.org/10.3389/fchem.2023.1131935.
5. Jerman I., Ogrizek L., Periček Krapč V., Jan L. Physicochemical study of the molecular signal transfer of ultra-high diluted antibodies to interferon-gamma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (15): 11961. doi.org/10.3390/ijms241511961.
6. Bunkin N., Shkirin A., Ninhm B., et al. Shaking-induced aggregation and flotation in immunoglobulin dispersions: differences between water and water – ethanol mixtures. *ACS Omega*. 2020; 5: 14689-14701. doi.org/10.1021/acsomega.0c01444.
7. Gorbunov E. A., Nicoll J., Kachaeva E. V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutrition & Diabetes*. 2015; 5 (7): e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20.
8. Nicoll J., Gorbunov E. A., Tarasov S. A., Epstein O. I. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 2013: 925874. DOI: 10.1155/2013/925874.
9. Petrova N. V., Tarasov S. A., Epstein O. I., et al. Highly diluted antibodies to eNOS restore endothelium function in aortic rings from hypertensive rats. *Dose-Response: An International Journal*. 2022; 20 (2): 15593258221099281. DOI: 10.1177/15593258221099281.

10. Don E. S., Emelyanova A. G., Yakovleva N. N., et al. Dose-Dependent Antiviral Activity of Released-Active Form of Antibodies to Interferon-Gamma against influenza A/California/07/09(H1N1) in Murine Model. *Journal of Medical Virology*. 2017; 89 (5): 759-766. DOI: 10.1002/jmv.24717.
11. Emelianova A. G., Petrova N. V., Fremez C., et al. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022; 173: 106161. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106161.
12. Bailé D., Philippe E., Gorbunov E., et al. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013: 763125. DOI: 10.1155/2013/763125.
13. Castagne V., Lemaire M., Kheyfets I., et al. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2008; 60(3):309-316.
14. Andrianov V. V., Epstein O. I., Gainutdinova T. Kh., et al. Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2009; 94: 37-42.
15. Chu X., Zhaybert E. S., Dugina J. L., et al. Sildenafil and a Compound Stimulating Endothelial NO Synthase Modify Sexual Incentive Motivation and Copulatory Behavior in Male Wistar and Fisher 344 Rats. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008; 5: 2085-2099.
16. Chu X., Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2008; 89: 209-217.
17. Don E. S., Bobrovnik S. A., Sherriff G., et al. Advanced approach to activity evaluation for released-active forms of antibodies to interferon-gamma by enzyme-linked immunoassay. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2019; 40 (3): 250-268. DOI: 10.1080/15321819.2019.1567536.
18. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (5): 1390. DOI: 10.3390/jcm11051390.
19. Shapovalov A. V., Obukhov V. V. Some aspects of nonlinearity and self-organization In biosystems on examples of localized excitations in the DNA molecule and generalized Fisher – KPP model. *Symmetry*. 2018; 10 (3): 53. DOI: 10.3390/sym10030053.

#### Сведения об авторах:

**Бункин Николай Фёдорович**, д.ф.-м.н., профессор кафедры физики факультета «Фундаментальные науки» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана, 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1; nbunkin@mail.ru

**Войёков Владимир Леонидович**, д.б.н., профессор кафедры биоорганической химии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12; v109028v1@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Nikolai F. Bunkin**, Dr. of Sci. (Phys.&Math.), Professor of the Department of basic sciences at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bauman Moscow State Technical University;

5 b. 1 2nd Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia; nbunkin@mail.ru

**Vladimir L. Voeikov**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of Bioorganic Chemistry of the Faculty of Biology at the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M. V. Lomonosov Moscow State University; 1 b. 12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia; v109028v1@yandex.ru

**Поступила/Received** 10.08.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 13.09.2023

**Принята в печать/Accepted** 27.09.2023

<https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.011>

Обзорная статья / Review article



# Характеристика изменений сердца у больных с избыточной массой и ожирением

С. В. Миклишанская, <https://orcid.org/0000-0002-1009-099X>, eLibrary SPIN: 2843-1855, [kvant83@list.ru](mailto:kvant83@list.ru)

Н. А. Мазур, <https://orcid.org/0000-0003-0984-1562>, eLibrary SPIN: 2391-0976, [nikolay.a.mazur@gmail.com](mailto:nikolay.a.mazur@gmail.com)

В. В. Чигинева, <https://orcid.org/0000-0002-9471-851X>, eLibrary SPIN: 6306-6787, [tschi.v.v@gmail.com](mailto:tschi.v.v@gmail.com)

Е. А. Золозова, <https://orcid.org/0000-0002-9931-4928>, eLibrary SPIN: 1232-6420, [ezolozova@mail.ru](mailto:ezolozova@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

## Резюме

**Введение.** Наибольшее влияние на нарушения структуры и функции сердца оказывает висцеральная жировая ткань. Расхождения в исследованиях по оценке влияния ожирения на структуру и функцию сердца, по-видимому, связаны с гетерогенностью ожирения и с тем, что в исследованиях включались и сравнивались больные с разной степенью висцерального ожирения. Влияние ожирения на сердце в большинстве случаев связано с утолщением стенки миокарда левого желудочка за счет инфильтрации липидами и слабо выраженной гипертрофии кардиомиоцитов. Помимо жировой инфильтрации межклеточного пространства миокарда, при висцеральном ожирении происходит внутриклеточное накопление жирных кислот, которые объединяются в триглицериды, что приводит к стеатозу сердца. Внутриклеточное накопление липидов, которое в публикациях называют миокардиальным жиром, в конечном итоге ведет к гибели кардиомиоцитов (липотоксичность). Эти изменения в дальнейшем ведут к диастолической дисфункции с возможным последующим развитием сердечной недостаточности независимо от влияния сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония, диабет и коронарная болезнь сердца. В меньшем числе случаев преобладание дилатации левого желудочка над утолщением стенки способствует развитию систолической дисфункции. При наличии диастолической дисфункции может также присутствовать субклинически выраженная систолическая дисфункция. Наличие сопутствующих заболеваний ускоряет и утяжеляет поражение сердца, которое имеет место при ожирении вплоть до развития дилатационной кардиопатии и тяжелой сердечной недостаточности, которую нужно называть жировой кардиопатией. Благодаря лучшему пониманию механизмов развития жировой кардиопатии стало очевидно, что это предотвратимый и потенциально обратимый процесс, связанный с избыточной массой тела, но более выраженный у пациентов с тяжелым ожирением и наличием сопутствующих заболеваний.

**Заключение.** Учитывая обратимость изменений сердца при ожирении, необходимо как можно раньше выявлять и бороться с висцеральным ожирением и сопутствующими заболеваниями.

**Ключевые слова:** утолщение, дилатация, стенка левого желудочка, липотоксичность, триглицериды, эпикардиальная жировая ткань, кардиопатия.

**Для цитирования:** Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Чигинева В. В., Золозова Е. А. Характеристика изменений сердца у больных с избыточной массой и ожирением. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 71-77. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.011>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Characteristics of heart changes in overweight and obese patients

Sofia V. Miklishanskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1009-099X>, eLibrary SPIN: 2843-1855, [kvant83@list.ru](mailto:kvant83@list.ru)

Nikolai A. Mazur, <https://orcid.org/0000-0003-0984-1562>, eLibrary SPIN: 2391-0976, [nikolay.a.mazur@gmail.com](mailto:nikolay.a.mazur@gmail.com)

Victoria V. Chigineva, <https://orcid.org/0000-0002-9471-851X>, eLibrary SPIN: 6306-6787, [tschi.v.v@gmail.com](mailto:tschi.v.v@gmail.com)

Elena A. Zolozova, <https://orcid.org/0000-0002-9931-4928>, eLibrary SPIN: 1232-6420, [ezolozova@mail.ru](mailto:ezolozova@mail.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

**Background.** The visceral adipose tissue has the greatest influence on disorders of the structure and function of the heart. Discrepancies in studies assessing the impact of obesity on the structure and function of the heart are apparently related to the heterogeneity of obesity and the fact that patients with varying degrees of visceral obesity were included and compared in the study. The effect of obesity on the heart in most cases is associated with thickening of the LV myocardial wall due to lipid infiltration and mild cardiomyocyte hypertrophy. In addition to fat infiltration of the intercellular space of the myocardium, with visceral obesity, intracellular accumulation of fatty acids

occurs, which combine into triglycerides, which leads to steatosis of the heart. Intracellular accumulation of lipids, which in publications is called myocardial fat, ultimately leads to the death of a cardiomyocyte (lipotoxicity). These changes further lead to diastolic dysfunction with the possible subsequent development of heart failure, regardless of the influence of concomitant diseases such as arterial hypertension, diabetes and coronary heart disease. In a smaller number of cases, the predominance of LV dilation over wall thickening contributes to the development of systolic dysfunction. In the presence of diastolic dysfunction, subclinically pronounced systolic dysfunction may also be present. The presence of concomitant diseases repeatedly accelerates and aggravates the heart damage that occurs in obesity up to the development of dilated cardiopathy and severe heart failure, which should be called fatty cardiopathy. Thanks to a better understanding of the mechanisms of the development of fatty cardiopathy, it became obvious that this is a preventable and potentially reversible process associated with overweight, but more pronounced in people with severe obesity and the presence of concomitant diseases.

**Conclusion.** Given the reversibility of heart changes in obesity, it is necessary to detect and combat visceral obesity and concomitant diseases as early as possible.

**Keywords:** thickening, dilation, LV wall, lipotoxicity, triglycerides, epicardial adipose tissue, cardiopathy.

**For citation:** Miklishanskaya S. V., Mazur N. A., Chigineva V. V., Zolozova E. A. Characteristics of heart changes in overweight and obese patients. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 00. (In Russ.) 71-77. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.011>

**Conflict of interests.** Not declared.

Цель данного обзора состоит в описании изменения структуры и функции сердца, которые могут быть выявлены у больных с ожирением, представив современный взгляд на патогенез этих нарушений. Наряду с этим необходимо обратить внимание врачей на возможность обратного развития выявленной патологии у пациентов с ожирением при коррекции массы тела в отличие от похожих изменений, встречающихся при сахарном диабете (СД). В обзоре материал представлен в виде понятной практическому врачу последовательности протекающих изменений в сердце при ожирении (от утолщения стенок до развития жировой кардиопатии), проведено четкое разделение механизмов и последствий накопления миокардиального жира и жировой инфильтрации межклеточного пространства миокарда. Обращается внимание на некорректное использование термина «гипертрофия» в англоязычной литературе при описании влияния ожирения на сердце. Речь идет именно об утолщении стенки, связанной с инфильтрацией жирными кислотами, при этом истинная гипертрофия кардиомиоцитов выражена очень умеренно. Особое внимание мы уделили обратимости нарушений как структуры, так и функции сердца даже в далеко зашедших случаях (как, например, при кардиопатии), что делает снижение веса наиболее эффективной тактикой лечения таких больных.

В процессе набора материала были проанализированы ранее выполненные обзоры, оригинальные исследования, в том числе и популяционные, в которых изучалось влияние ожирения на структуру и функцию сердца. Основной акцент делался на поиск статей, демонстрирующих изолированное влияние ожирения, затем рассматривалось его влияние в сочетании с сопутствующими заболеваниями, также оценивались статьи о жировой кардиопатии.

Поиск исследований осуществлялся по базе данных Pubmed. Ключевыми словами в ходе поиска были: «ожирение», «толщина стенки левого желудочка», «липотоксичность», «триглицериды», «инфилтрация жирными кислотами», «жировая кардиопатия» и др. Так же учитывались статьи на тему ожирения, опубликованные в отечественных периодических изданиях или процитированные в базе данных Pubmed. Всего было идентифицировано 52 311 публикаций, описывающих влияние ожирения на сердце, из них в 6943 публикациях предположительно описывался процесс ухудшения структуры и функции сердца. 4102 работы были доступны для полноценного анализа. 946 публикаций

подошли под критерии включения/исключения. На основании лучших 256 работ был написан наш описательный обзор, при этом 50 статей было включено в финальный список литературы. Все 946 работ подготовили почву для создания нашего обзора, но из-за повторяемости сведений только 256 публикаций были включены в финальный анализ и 50 из них процитированы.

Для формирования обзора по теме включались: статьи на английском или русском языках, полная версия которых находилась в открытом доступе. Если по проблеме было очень мало данных, использовались сведения из абстрактов. Использовались статьи, описывающие взрослое население (старше 18 лет). Отдельно рассматривались публикации о влиянии ожирения на сердце при наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца, СД, артериальной гипертонии (АГ), фибрillationи предсердий, а также те, в которых дано подробное описание толщины стенок, размеров камер сердца, диастолической и систолической функции, проявлений липотоксичности в сердце, публикации о влиянии эпикардиальной жировой ткани на сердце.

При формировании обзора исключались:

- статьи на иностранных языках, кроме английского;
- платные публикации;
- описывающие ожирение у детей и подростков;
- материалы, в которых для изучения ожирения использовались модели животных;
- статьи, описывающие частоту развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с ожирением;
- статьи, не выявившие влияния ожирения на сердце ввиду малого количества наблюдений, представленных в них, и неубедительной доказательной базы, на которую опирались авторы этих публикаций.

### Введение

В практике врачей часто встречаются пациенты с ожирением (в том числе и с сердечной недостаточностью, СН) с сопутствующими заболеваниями или без них. Ожирение может быть независимым фактором риска развития СН [1]. Результаты последних исследований показали, что наибольшее значение в определении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, в частности, СН имеет накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ),

сопряженное с развитием метаболических нарушений и местным влиянием при накоплении во внутренних органах [1-4].

Висцеральное ожирение может быть самостоятельной причиной повреждения миокарда даже при отсутствии коронарной патологии, гипертонии или патологии клапанов.

Данные исследований о возможности обратного развития изменений сердца, связанных с ожирением при снижении массы тела, говорят о том, что мы должны стремиться к активному выявлению изменений со стороны сердца и мотивировать пациентов к коррекции образа жизни и питания, что крайне важно в профилактике развития СН на фоне ожирения [5-10].

В настоящее время наиболее доступным методом определения ВЖТ в практическом здравоохранении является биоимпедансный метод. В частности, в одном из первых исследований с использованием этого метода было установлено, что показатели диаметра левого предсердия, конечно-sistолического размера, конечно-диастолического размера левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ были значительно больше у больных с высоким содержанием ВЖТ ( $> 100 \text{ см}^2$ ) по сравнению с теми, у кого было отмечено низкое содержание ВЖТ ( $< 100 \text{ см}^2$ ) [11].

Повреждение миокарда при висцеральном ожирении имеет комплексный характер и включает в себя инфильтрацию миокарда жирными кислотами, накопление триглицеридов (ТГ) внутри кардиомиоцитов и их гибель (липотоксичность), в результате чего развивается диастолическая дисфункция. Воспаление, влияние гипергликемии, инсулинорезистентность, угнетение окисления глюкозы в пользу жирных кислот в кардиомиоците, нарушения гомеостаза кальция способствуют ухудшению систолической функции [12-15].

Представляется важным знать последовательность поражения сердца при ожирении. Исследование, в котором были проанализированы данные о 361 человеке без сопутствующих заболеваний, показало, что утолщение стенок ЛЖ развивается уже у людей с избыточным весом по сравнению с теми, у кого был нормальный вес. У лиц с ожирением 1-2 степени продолжает увеличиваться утолщение стенок по сравнению с лицами с нормальным и избыточным весом, кроме того, к утолщению стенок ЛЖ у лиц с ожирением 1-2 степени присоединяется асимптомная диастолическая дисфункция 1-й степени. У людей с ожирением 3-й степени толщина стенок ЛЖ перестает нарастать и соответствует значениям, выявленным у лиц с ожирением 1-2 степени, происходит дальнейшее ухудшение диастолической функции. При этом у пациентов с ожирением 3-й степени по сравнению с больными с ожирением 1-2 степени отмечалось достоверно большее расширение полости ЛЖ ( $p < 0,01$ ) и снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ (63,6%; 61,6%; 57,3% соответственно для ожирения 1-й, 2-й и 3-й степени;  $p < 0,05$ ) [16].

Исходя из данных этого и других исследований, влияние ожирения на сердце начинается именно с утолщения стенок сердца и увеличения массы, к которому впоследствии присоединяется диастолическая дисфункция (ДД) [13, 17].

Увеличение массы сердца в большей степени связано с накоплением эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), которую трудно отделить от миокарда при патоморфологических исследованиях [18, 19].

#### **Механизмы влияния жировой ткани на миокард**

Содержание эпикардиального и миокардиального жира достоверно выше у лиц с ожирением и в первую очередь ассоциировано с ВЖТ [20].

Накопление ЭЖТ связано с увеличением количества адипоцитов в связи с избыточным количеством ТГ и жирных кислот.

Диффузия жирных кислот из ЭЖТ в межклеточное пространство миокарда за счет градиентов концентрации [21] приводит к жировой инфильтрации стенок сердца, что в конечном итоге определяет их утолщение [22] и способствует нарушению диастолического наполнения ЛЖ и правого желудочка [21].

Примером, демонстрирующим способность именно жировой ткани влиять на толщину стенок сердца, является утолщение межпредсердной перегородки, при этом жировая ткань служит основным фактором, определяющим ее толщину [23]. Утолщение межжелудочковой перегородки также соотносится с количеством ЭЖТ [17, 24].

При гипертонии активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенная постнагрузка усиливают процессы гипертрофии кардиомиоцитов, а СД способствует образованию коллагена и фиброза, что приводит к еще большему утолщению стенок сердца при наличии этих сопутствующих заболеваний [22].

Помимо жировой инфильтрации межклеточного пространства миокарда, при висцеральном ожирении происходит внутриклеточное накопление жирных кислот. Они объединяются в ТГ и хранятся в кардиомиоцитах в эндоплазматическом ретикулуме в виде липидных капель, которые также включают ферменты для гидролиза ТГ [25-26]. Исследования с использованием эндомиокардиальной биопсии выявили умеренную гипертрофию кардиомиоцитов и большее количество липидных капель внутри кардиомиоцита у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом [26-27]. Внутриклеточное накопление липидов, которое в публикациях называют миокардиальным жиром, в конечном итоге ведет к гибели кардиомиоцита (липотоксичность). Механизм этого явления следующий: накопление токсичных промежуточных продуктов липидного обмена, таких как диацилглицерин и церамид, ведет к окислительному стрессу, увеличивая производство активных форм кислорода и тем самым вызывая окислительное повреждение клеточной мембраны и дисфункцию органелл. Это приводит к гибели кардиомиоцитов и в конечном итоге к сократительной дисфункции [28].

Наряду с липотоксичностью усиление метаболизма жирных кислот глубоко подавляет окисление глюкозы через конкурентный субстрат (цикл Рэндэла) и индуцирует инсулинорезистентность в миокарде. Так как метаболизм жирных кислот производит меньше молекул аденоинтрифосфата (АТФ) на молекулу потребляемого кислорода, чем метаболизм глюкозы, образование энергии в сердце людей с ожирением происходит менее эффективно по сравнению с теми, чей вес избыточен в меньшей степени. Это, по-видимому, является субстратом для развития и прогрессирования систолической дисфункции [7, 29].

Накопление и уменьшение миокардиального жира и ЭЖТ коррелируют между собой. Однако ЭЖТ не влияет на содержание ТГ и липидных капель внутри кардиомиоцита. Исследования, в которых проводилось сравнение роли внутриклеточного накопления ТГ и ЭЖТ, показали, что большее значение в плане развития ДД имеет внутриклеточное содержание ТГ [20, 30].

#### **Нарушения структуры сердца**

Накопление жировой ткани приводит к ремоделированию сердца, возможно развитие ремоделирования по концентрическому и эксцентрическому типу.

При концентрическом типе ремоделирования утолщение стенки более выражено по сравнению с расширением полости ЛЖ, при этом масса миокарда увеличена, в связи с чем данный

типа ремоделирования также называют концентрической гипертрофией, хотя в ряде исследований показано, что масса миокарда увеличена за счет ЭЖТ внутри- и внеклеточной инфильтрации липидами, а собственно кардиомиоциты увеличены в объеме весьма умеренно, поэтому мы находим использование данного термина неуместным. Наличие сопутствующей патологии еще больше способствует развитию и прогрессированию концентрического ремоделирования [19, 22, 29, 31].

В большинстве исследований показано, что концентрическое ремоделирование встречается чаще, чем эксцентрическое [22, 29, 31]. Однако в этих исследованиях, как правило, не учитывали наличие АГ, а если и делали это, то игнорировали продолжительность и тяжесть ожирения [19]. При выделении в ряде исследований нормотензивных пациентов с ожирением выявляли, как правило, эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, при котором, несмотря на увеличенную массу миокарда ЛЖ, толщина стенки ЛЖ остается в пределах нормы, а увеличение полости ЛЖ рассматривают как способ уменьшить напряжение стенки ЛЖ [32-34].

Как возможный механизм дилатации камер сердца рассматривается деградация коллагена внеклеточного матрикса, первично обусловленная матриксными металлопротеиназами. В ходе ремоделирования матричные металлопротеиназы уменьшают напряжение стенки желудочка за счет усиления разрушения коллагена, что способствует расширению левого желудочка в ответ на увеличение нагрузки. В конечном итоге длительная активация матричных металлопротеиназ отрицательно влияет на функцию сердца, т. к. ультраструктурный фибрillлярный коллаген первоначально деградирует под их действием и заменяется плохо структурированным коллагеном [35-37].

Существует гипотеза, что если утолщение стенки неадекватно мало по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению СН [38].

### Нарушения функции сердца

Наиболее крупное исследование влияния веса на диастолическую функцию с участием 21 666 пациентов с ФВ ЛЖ > 55%, показало, что с ростом индекса массы тела (ИМТ) происходит рост ДД, причем независимо от других факторов риска (возраст, АГ, СД, размер левого предсердия, масса миокарда ЛЖ).

В этом же исследовании отдельно выделили группу пациентов (16 482 человека) без АГ и СД. В этой группе ДД преувеличивала у пациентов с избыточным весом и ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом. Подобная тенденция наблюдалась и у пациентов младше 35 лет, что подтверждает именно влияние веса на диастолическую функцию [39].

В исследовании 148 пациентов с СД и 68 здоровых лиц при использовании множественной линейной регрессии было выявлено, что ВЖТ является независимым предиктором нарушения диастолической функции. Избыточное содержание ВЖТ независимо ассоциировалось с ДД в дополнение к возрасту и гипертонии [40].

Ассоциация ожирения и ДД хорошо описана, в то время как влияние ожирения на систолическую функцию менее ясно. Предыдущие исследования поддерживали идею, что ожирение не влияет на ФВ ЛЖ. Хотя в некоторых из них оценка ФВ проводилась по устаревшей методике по Тейхольцу [41], а в некоторых отмечалось достоверное снижение ФВ, но в пределах нормальных значений [16]. Субклинические систолические нарушения могут быть обнаружены более чувстви-

тельными способами с помощью методики speckle tracking и оценки глобальной продольной деформации миокарда. Speckle tracking-эхокардиография – перспективная современная методика оценки структурно-функциональных изменений миокарда. Оцениваемый с ее помощью показатель глобальной продольной деформации миокарда более чувствителен к ранним изменениям сократимости ЛЖ, чем фракция выброса. Этот показатель оценивает изменение длины волокон миокарда в продольном направлении между концом диастолы и концом систолы и выражается в процентах [42-43]. Влияние ожирения на систолическую функцию было продемонстрировано при обследовании 6231 участника Фремингемского исследования. В частности, было выявлено, что больший ИМТ ассоциируется с худшими показателями продольной растяжимости ЛЖ и продольной синхронностью сокращений. Увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> сочеталось с ухудшением продольной растяжимости на 0,37%. Увеличение ОТ на 1 см сочеталось с ухудшением продольной растяжимости на 0,52%. Все показатели растяжимости коррелировали с ФВ ЛЖ и диастолической функцией [44]. Обращает внимание, что окружность талии сочеталась с более выраженным нарушением систолической функции, что косвенно свидетельствует о роли висцерального ожирения.

В ряде исследований было показано ведущее влияние ВЖТ на развитие субклинической систолической дисфункции [45-47].

При ожирении ремоделирование сердца затрагивает не только левый, но и правый желудочек. По данным исследования MESA с использованием магнитно-резонансной томографии у 4127 лиц без ССЗ, люди с избыточным весом и ожирением имеют более высокий показатель массы миокарда правого желудочка и конечно-диастолический объем правого желудочка по сравнению с людьми с нормальным ИМТ. Ожирение у взрослых также сопровождается уменьшением продольной растяжимости правого желудочка, которое коррелирует с ИМТ и длительностью наличия ожирения [22].

### Комбинированное влияние сопутствующих заболеваний на сердце при ожирении

Наличие сопутствующих заболеваний и, в первую очередь, СД оказывает дополнительное влияние на ухудшение систолической функции сердца. По данным ретроспективного исследования было выявлено, что люди со сниженной ФВ старше и имеют больше сопутствующих заболеваний, чем лица без систолической дисфункции [6].

СД может самостоятельно влиять на структуру и функцию сердца, нередко СД и ожирение сочетаются, приводя к взаимному усилению их отрицательного влияния на сократимость миокарда. При обследовании 77 пациентов с СД (36 с нормальным весом, ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и 41 с избыточным весом, ИМТ 26,9 ± 1,63 кг/м<sup>2</sup>), а также 40 лиц без ожирения и СД (группа контроля) у пациентов с СД выявлена субклиническая деформация и систолическая дисфункция ЛЖ, наличие ожирения дополнительно ухудшало сократимость миокарда и ФВ ЛЖ [47].

Предполагается, что патофизиологический механизм влияния СД на функцию миокарда заключается в том, что долгосрочная токсичность высокого уровня гликемии может увеличивать отложение конечных продуктов гликозилирования в клетках миокарда и создавать больше поперечных связей между коллагеном и эластином, вызывая уменьшение подвижности и увеличивая жесткость миокарда [47].

На первом этапе изменения, связанные с ожирением и СД, очень похожи, так как они развиваются вследствие сходных метаболических нарушений: гипергликемии, гипертригли-

циридемии, инсулинерезистентности, накопления жирных кислот и их прямого липотоксичного действия на кардио-миоцит, угнетения окисления глюкозы в пользу жирных кислот в кардиомиоците, нарушения гомеостаза кальция. Для 1-й стадии поражения сердца при СД характерна бессимптомная СН, увеличение массы ЛЖ, утолщение стенки сердца, ДД, сократительная способность сердца не нарушена. При прогрессировании процесса запускаются механизмы, ответственные за развитие фиброза. Нейрогуморальная активация провоцирует выработку трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1), ведущего к развитию фиброза. Активация TGF- $\beta$ 1 может быть ответственна за развитие ДД [48]. Кроме того, долгосрочная токсичность высокого уровня гликемии может увеличивать отложение конечных продуктов гликирования в клетках миокарда и создавать больше поперечных связей между коллагеном и эластином, вызывая уменьшение подвижности и увеличивая жесткость миокарда [47]. Помимо увеличенной массы миокарда развивается утолщение стенок сердца, может присоединиться дилатация полости ЛЖ, а при диастолической дисфункции может развиться систолическая дисфункция ФВ < 50%. Последующие стадии диабетической кардиопатии связаны с присоединением микро- и макросудистых осложнений, что еще в большей степени ухудшает диастолическую и систолическую функцию сердца, способствуя развитию ХСН [15, 48].

### **Предпосылки обратимости изменений сердца при ожирении**

Изменения сердца, связанные с ожирением, носят более благоприятный характер по сравнению с СД. Несмотря на то, что механизмы развития поражений сердца очень похожи, при ожирении происходит инфильтрация межклеточного пространства миокарда жирными кислотами, развитие фиброза не характерно или менее выражено, благодаря чему возможно обратное развитие процесса. При обследовании 50 лиц с расширением полости ЛЖ и впервые возникшими симптомами ХСН у 30 из них было выявлено ожирение, 20 составили контрольную группу без ожирения. При эндомиокардиальной биопсии у 30 лиц с ожирением был выявлен больший размер кардиомиоцитов за счет большей плотности липидных капель внутри кардиомиоцита и меньшего лизиса миофиламентов в группе ожирения, по сравнению с больными с дилатацией ЛЖ и сниженной ФВ без ожирения [26]. Менее выраженный лизис миофиламентов у людей с ожирением свидетельствует в пользу обратимости процесса.

При снижении веса тела отмечается улучшение как систолической, так и диастолической функции. Наиболее яркое исследование, подтвердившее обратимость изменений при ожирении, даже при развитии ДКМП, продемонстрировало, что снижение веса сопровождается увеличением ФВ на 5%,  $p = 0,002$ ; уменьшением конечного диастолического объема на 8%,  $p < 0,001$ , и снижением доставки АТФ на 7%,  $p = 0,049$ , что можно объяснить улучшением эффективности использования АТФ [5]. До этого во многих других исследованиях было подтверждено улучшение показателей ремоделирования сердца и ФВ ЛЖ при снижении массы тела [6-10], в том числе и при уменьшении ЭЖТ. Исследование J. Rayner и соавт. впервые показало возможность обратного развития ремоделирования сердца у больных с ДКМП, связанной с ожирением, и улучшение метаболизма в миокарде.

Из вышесказанного можно предположить, что даже в случае крайней степени поражения сердца [49] можно рассчитывать на обратное развитие изменений при контроле массы

тела и висцерального ожирения, а также своевременной коррекции и предотвращении сопутствующих заболеваний.

Крайнюю степень изменения сердца при ожирении принято называть жировой кардиопатией [3]. Этот термин не является общепринятым понятием. Под ним в публикациях понимают как развитие диастолической СН у больного с ожирением без сопутствующих заболеваний [49, 50], так и развитие дилатационной кардиопатии с наличием систолической СН [5]. Такое выраженное поражение сердца, как правило, сочетается с наличием сопутствующих заболеваний. Таким образом, по нашему мнению, жировую кардиопатию следует подразделять на стадии, и наиболее тяжелая стадия связана с развитием дилатации полостей сердца. Более ранний контроль висцерального ожирения в наибольшей степени может предупредить развитие жировой кардиопатии.

### **Заключение**

Наибольшее влияние на нарушения структуры и функции сердца оказывает именно ВЖТ. Расхождения в исследованиях по оценке влияния ожирения на структуру и функцию сердца, по-видимому, связаны с гетерогенностью общего ожирения и с тем, что в исследование включались и сравнивались больные с разной степенью висцерального ожирения. Влияние ожирения на сердце в большинстве случаев связано с утолщением стенки миокарда ЛЖ за счет инфильтрации липидами и слабо выраженной гипертрофии кардиомиоцитов, что в дальнейшем ведет к диастолической дисфункции с возможным последующим развитием СН независимо от влияния сопутствующих заболеваний, таких как АГ, диабет и коронарная болезнь сердца. В меньшем числе случаев преобладание дилатации ЛЖ над утолщением стенки способствует развитию систолической дисфункции. При наличии ДД может также присутствовать субклинически выраженная систолическая дисфункция. Наличие сопутствующих заболеваний ускоряет и утяжеляет поражение сердца, которое имеет место при ожирении, вплоть до развития дилатационной кардиопатии и тяжелой СН, которую нужно называть жировой кардиопатией. Благодаря лучшему пониманию механизмов развития жировой кардиопатии стало очевидно, что это предотвратимый и потенциально обратимый процесс, связанный с избыточной массой тела, но более выраженный у лиц с тяжелым ожирением и наличием сопутствующих заболеваний. Учитывая обратимость изменений сердца при ожирении, необходимо как можно раньше выявлять и бороться с висцеральным ожирением и сопутствующими заболеваниями. ■

**Финансирование:** Обзор написан при поддержке Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Национального медицинского центра кардиологии имени академика Е. И. Чазова.

**Funding:** The review was written with the support of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education and the National Medical Center of Cardiology named after ac. E. I. Chazov.

**Авторство:** Все авторы соответствуют критериям авторства, сформированным в рекомендациях ICMJE.

**Мазур Н. А.:** разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

**Чигинева В. В., Золотова Е. А.:** анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

## Актуальная тема

**Миклишанская С. В.:** анализ и интерпретация данных, написание рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

**Authorship:** All authors meet the authorship criteria outlined in the ICMJE guidelines.

**Mazur N. A.:** development of the concept and design of the manuscript, review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

**Chigineva V. V., Zolozova E. A.:** analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

**Miklishanskaya S. V.:** data analysis and interpretation, manuscript writing and review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## Литература/References

1. Powell-Wiley T. M., Poirier P., Burke L. E., et al. Obesity and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: 00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.
2. Neeland I. J., Poirier P., Després J. P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018; 137: 1391-1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Ren J., Wu N., Wang S., et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiol Rev*. 2021; 101: 1745-1807. DOI: 10.1152/physrev.00030.2020.
4. Piché M. E., Tchernof A., Després J. P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*. 2020; 126: 1477-1500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
5. Rayner J., Peterzan M., Clarke W., et al. Obesity modifies the energetic phenotype of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021; 43: 868-877. DOI: 10.1093/euroheartj/chab663.
6. Vest A. R., Patel P., Schauer P. R., et al. Clinical and Echocardiographic Outcomes After Bariatric Surgery in Obese Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9: e002260. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002260.
7. Rider O. J., Lewis A. J., Neubauer S. Structural and Metabolic Effects of Obesity on the Myocardium and the Aorta. *Obes Facts*. 2014; 7: 329-338. DOI: 10.1159/000368429.
8. Shah R. V., Murthy V. L., Abbasi S. A., et al. Weight loss and progressive left ventricular remodelling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22: 1408-1418. DOI: 10.1177/2047487314541731.
9. Kaier T. E., Morgan D., Grapsa J., et al. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15: 1256-62. DOI: 10.1093/ehjci/jeu116.
10. Gomez C., Rammohan R., Romero-Funes D., et al. Bariatric Surgery Improves Heart Geometry and Plasticity. *Obes Surg*. 2022; 32: 1-6. DOI: 10.1007/s11695-022-06016-w.
11. Qiu Y., Deng X., Sha Y., et al. Visceral Fat Area, Not Subcutaneous Fat Area, is Associated with Cardiac Hemodynamics in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 4413-4422. DOI: 10.2147/DMSO.S284420.
12. Nishida K., Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2017; 113: 389-398. DOI: 10.1093/cvr/cvx012.
13. Chau K., Girerd N., Magnusson M., et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clinical Research in Cardiology*. 2018; 107: 887-896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6.
14. Nadia Pristaj N., Saeed S., Midtbo H., et al. Covariates of Myocardial Function in Women and Men with Increased Body Mass Index. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020; 27: 579-586. DOI: 10.1007/s40292-020-00418-6.
15. Mandavia C., Pulakat L., DeMarco V., Sowers J. Over-nutrition and metabolic cardiomyopathy. *Metabolism* 2012; 61: 1205-1210. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.02.013.
16. Sun T., Xie J., Zhu L., et al. Left Ventricular Hypertrophy and Asymptomatic Cardiac Function Impairment in Chinese Patients with Simple Obesity using Echocardiography. *Obes Facts*. 2015; 8: 210-219. DOI: 10.1159/000435795.
17. Lewis A., Rayner J., Abdesselam I., et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37: 2277-2281. DOI: 10.1007/s10554-021-02207-1.
18. Silaghi A., Pieruccetti-Marti M., Grino M., et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*. 2008; 16: 2424-2430. DOI: 10.1038/oby.2008.379.
19. Alpert M., Lavie C., Agrawal H., et al. Cardiac Effects of Obesity: Pathophysiologic, clinical and prognostic consequences. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016; 36: 1-11. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000147.
20. Gaborit B., Kober F., Jacquier A., et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *International Journal of Obesity*. 2012; 36: 422-430. DOI: 10.1038/ijo.2011.117.
21. Malavazos A. E., Di Leo G., Secchi F., et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1831-1835. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.368.
22. Aurigemma G. P., de Simone G., Fitzgibbons T. P. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 142-152. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964627.
23. Samanta R., Houbois C., Massin S., et al. Interatrial Septal Fat Contributes to Interatrial Conduction Delay and Atrial Fibrillation Recurrence Following Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021; 14: e010235. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010235.
24. Cecconi A., Olivera M. J., Caballero P., et al. Epicardial lipomatous hypertrophy with ventricular septum separation and myocardial non-compaction: a new cardiomyopathy? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20: 600. DOI: 10.1093/ehjci/jev203.
25. Boren J., Taskinen M., Olofsson S., Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful Relationship. *J Intern Med*. 2013; 274: 25-40. DOI: 10.1111/joim.12071.
26. Saito T., Asai K., Sato S., et al. Myocardial alterations and clinical implications associated with recovery of cardiac function in dilated cardiomyopathy with obesity. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 144-150. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.046.
27. Kasper E. K., Hruban R. H., Baughman K. L. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 921-924. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90739-1.
28. Gupta R., Ranchal P., Mahajan S., et al. Lipid inclusions in cardiac myocytes: a rare case of cardiolipotoxicity. *Future Cardiol*. 2021; 17: 293-299. DOI: 10.2217/fca-2020-0076.
29. Sletten A. C., Peterson L. R., Schaffer J. E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med*. 2018; 284: 478-491. DOI: 10.1111/joim.12728.
30. Van der Meer R. W., Rijzewijk L. J., Diamant M., et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1516-1522. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn207.
31. Abel E. D., Litwin S. E., Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88: 389-419. DOI: 10.1152/physrev.00017.2007.
32. Alpert M. A., Omran J., Bostick B. P. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep*. 2016; 5: 424-434. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6.

33. Walpot J., Inácio J. R., Massalha S., et al. Early LV remodelling patterns in overweight and obesity: Feasibility of cardiac CT to detect early geometric left ventricular changes. *Obes Res Clin Pract.* 2019; 13: 478-485. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.07.002.
34. Maugeri A., Hruskova J., Jakubik J., et al. Independent Effects of Hypertension and Obesity on Left Ventricular Mass and Geometry: Evidence from the Cardiovision 2030 Study. *J Clin Med.* 2019; 8: 370. DOI: 10.3390/jcm8030370.
35. Spinale F. G., Janicki J. S., Zile M. R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res.* 2013; 112: 195-208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
36. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007; 87: 1285-1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
37. Pofi R., Giannetta E., Galea N., et al. Diabetic Cardiomyopathy Progression is Triggered by miR122-5p and Involves Extracellular Matrix: A 5-Year Prospective Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14: 1130-1142. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.009.
38. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В., Трубина Е. В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23: 81-86. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86. [Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Shevlyakov I. V., Trubina E. V. The mechanisms of heart failure in obesity. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2018; 23: 81-86. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.]
39. AlJaroudi W., Halley C., Houghtaling P., et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutrition and Diabetes.* 2012; 2: e39. DOI: 10.1038/nutd.2012.14.
40. Ichikawa R., Daimon M., Miyazaki T., et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 38. DOI: 10.1186/1475-2840-12-38.
41. Litwin S., Adams T., Davidson L., et al. Longitudinal Changes in Cardiac Structure and Function in Severe Obesity: 11-Year Follow- Up in the Utah Obesity Study. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e014542. DOI: 10.1161/JAHN.119.014542.
42. Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13: 248-255. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255. [Nikiforov V. S., Nikishchenko I. V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13: 248-255. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.]
43. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015; 6: 233-271. DOI: 10.1093/eihci/jev014.
44. Ho J. E., McCabe E. L., Wang T. J., et al. Cardiometabolic traits and systolic mechanics in the community. *Circ Heart Fail.* 2017; 10: e003536. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003536.
45. Russo C., Sera F., Jin Z., et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 537-544. DOI: 10.1002/ejhf.521.
46. Hatani Y., Tanaka H., Mochizuki Y., et al. Association of body fat mass with left ventricular longitudinal myocardial systolic function in type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol.* 2020; 75: 189-195. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.07.013.
47. Wang Q., Gao Y., Tan K., Li P. Subclinical impairment of left ventricular function in diabetic patients with or without obesity. *Herz.* 2015; 40: 260-268. DOI: 10.1007/s00059-014-4186-y.
48. Maisch B., Alter P., Pankweitz S. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? *Herz.* 2011; 36: 102-115. DOI: 10.1007/s00059-011-3429-4.
49. Миклишанская С. В., Стукалова О. В., Соломасова Л. В., Мазур Н. А. Жировая кардиомиопатия у больных с тяжелой степенью ожирения. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93: 1073-1077. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201038.
- [Miklishanskaya S. V., Stukalova O. V., Solomasova L. V., Mazur N. A. Fat cardiomyopathy in patients with severe degree of obesity. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021; 93: 1073-1077. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201038.]
50. Leopold J. Obesity-related cardiomyopathy is an adipocyte-mediated paracrine disease. *J. Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25: 127-128. DOI: 10.1016/j.jtcem.2014.09.010.

**Сведения об авторах:**

**Миклишанская Софья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; kvant83@list.ru

**Мазур Николай Алексеевич**, д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; nikolay.a.mazur@gmail.com

**Чигинева Виктория Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; tschi.v.v@gmail.com

**Золозова Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ezolozova@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sofia V. Miklishanskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Cardiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; kvant83@list.ru

**Nikolai A. Mazur**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honorary head of Cardiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; nikolay.a.mazur@gmail.com

**Victoria V. Chigineva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Cardiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; tschi.v.v@gmail.com

**E. A. Zolozova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Cardiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; ezolozova@mail.ru

**Поступила/Received** 22.06.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 10.08.2023

**Принята в печать/Accepted** 20.09.2023

# Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

Ю. Н. Панина, doc.panina@yandex.ru

В. И. Вишневский, vishnevsky.orel@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95

## Резюме

Комбинация заболеваний сердца и почек, обусловленная хронической сердечной недостаточностью и утяжеленная поражением почек, называемая кардиоренальным синдромом, все чаще признается критической патологической единицей, влекущей ухудшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Патогенез, прогностические предикторы и методы лечения пока еще изучены недостаточно, что делает исследования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца крайне актуальными. Конечной целью исследований является снижение бремени болезни путем точной диагностики, прогнозирования, эффективного лечения и профилактики. Данная работа направлена на обзор современных исследований в области патогенеза и методов диагностики и лечения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Проблема с кардиоренальным синдромом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца делает необходимым разработку и внедрение новых подходов к нефропротекции. Исходный уровень креатинина и мочевины в плазме, особенно его повышение во время госпитализации, является маркером ухудшения функции почек. Новые целевые методы лечения, такие как ингибиторы аngiotensin-неприлизы и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, предлагаются новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечных и почечных неблагоприятных исходов. До недавнего времени не существовало специфических терапевтических средств для пациентов с кардиоренальным синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Новые целевые методы лечения открывают новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечных и почечных неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца. Рандомизированные клинические испытания, направленные на пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца, продолжаются с целью выявления оптимальных новых методов лечения, которые могут изменить их прогноз.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса левого желудочка.

**Для цитирования:** Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. Лечебный Врач. 2023; 10 (26): 78-81. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.012>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Yuliya N. Panina, doc.panina@yandex.ru

Valeriy I. Vishnevsky, vishnevsky.orel@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia

## Abstract

The combination of heart and kidney diseases caused by chronic heart failure and aggravated by kidney damage, called cardiorenal syndrome, is increasingly recognized as a critical pathological unit, leading to a worsening of the prognosis in patients with chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction of the heart. The pathogenesis, prognostic predictors and treatment methods have not yet been sufficiently studied, which makes studies of cattle in patients with chronic heart failure with a preserved left ventricular

ejection fraction of the heart extremely relevant. The ultimate goal of research is to reduce the burden of disease through prediction, prevention and effective treatment. This work is aimed at reviewing current research in the field of pathogenesis and methods of diagnosis and treatment of cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. The problem with cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure makes it necessary to develop and implement new approaches to nephroprotection. The initial level of creatinine and urea in plasma, especially its increase during hospitalization, is a marker of deterioration of kidney function. New targeted therapies, such as angiotensin/neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, offer new opportunities to realize potential benefits in reducing cardiac and renal adverse outcomes. Until recently, there were no specific therapeutic agents for patients with cardiorenal syndrome and chronic heart failure. New targeted therapies open up new opportunities to realize potential benefits in reducing cardiac and renal adverse outcomes in patients with chronic heart failure. Randomized clinical trials aimed at patients with chronic heart failure are continuing in order to identify optimal new treatments that may change their prognosis.

**Keywords:** cardiorenal syndrome, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction.

**For citation:** Panina Yu. N., Vishnevsky V. I. Cardiorenal relationships in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 78-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.012>

**Conflict of interests.** Not declared.

**B** последние два десятилетия основные усилия кардиологов были направлены на изучение эпидемии хронической сердечной недостаточности (ХСН), а точнее эпидемии госпитализаций, поскольку все больше выживших после терапии становятся кандидатами на повторные госпитализации.

ХСН включает два подтипа – сердечная недостаточность со сниженной и с сохраненной фракцией выброса (ХСНнФВ и ХСНсФВ соответственно). ХСН – клинический синдром, связанный с низким качеством жизни, значительным использованием ресурсов здравоохранения и преждевременной смертностью, имеющий тенденцию к увеличению распространенности среди населения [1, 2]. Общая смертность пациентов с ХСН в РФ – 6% в год [3]. Сообщения о летальности у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ существенно разнятся. По данным S. M. Dunlay с соавт. мультиморбидность характерна для обоих типов ХСН, но несколько более выражена при ХСНсФВ. Большинство смертей у пациентов с ХСНсФВ ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при этом доля летальных случаев, не связанных с болезнями сердечного континуума, выше у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ [1].

Наряду с этим, по данным C. W. Tsao с соавт., не было выявлено существенных различий в показателях смертности от ССЗ и неССЗ в течение десятилетий в пределах подтипов ХСН или между ХСНсФВ и ХСНнФВ [4]. Показатели смертности от ХСНсФВ через 4 ± 2 года наблюдения были одинаковыми у женщин и мужчин, однако более высокую распространенность ХСНсФВ и худший прогноз L. Y. Sun с соавт. обнаруживали у женщин [5]. Также прогностически важным фактором у пациентов с ХСН считается перенесенный инфаркт миокарда [6].

До сих пор недостаточно изучены патогенез, предикторы возникновения и фенотипирование ХСН для разработки индивидуального подхода к лечению [2]. При этом понятно, что ХСН – развивающееся заболевание с признаками неразрешающегося воспаления, эндотелиальной дисфункции и полиорганных дефектов.

Ведение пациентов с клинической ХСНсФВ часто осложняется сопутствующей почечной дисфункцией, известной как кардиоренальный синдром (КРС). КРС возникает в результате сложного и двунаправленного взаимодействия между отказавшим сердцем и почками [7]. КРС представляет собой патологию, при которой дисфункция одного органа может вызвать острую или хроническую дисфункцию другого. Речь идет о конвергенции взаимодействия сердца и почек через несколько интерфейсов. КРС у больных ХСН является

закономерным процессом [8] в ходе тесно взаимосвязанных кардиоренальных взаимоотношений [7, 9, 10].

Сложность КРС в сочетании с заметным отсутствием научно обоснованных методов лечения ХСНсФВ подчеркивает важность изучения механизмов и целевых путей у пациентов с КРС при ХСНсФВ [11]. Конечной целью исследований является снижение бремени болезни путем прогнозирования, профилактики и эффективного лечения.

Существует ограниченная информация о патофизиологии и вариантах лечения ухудшения функции почек при ХСНсФВ [7], в этой связи исследования данного патологического процесса крайне актуальны.

В целом патогенез КРС включает метаболические, гемодинамические, нейрогормональные и воспалительные механизмы, а также атеросклеротическую дегенерацию [12]. В патогенезе КРС на фоне ХСНсФВ ключевую роль играют повышенное центральное венозное и внутрибрюшное давление, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), деформация ЛЖ, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативное повреждение, легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка (ПЖ) [7]. Повышение центрального венозного давления, по-видимому, является одним из ключевых моментов, который следует учитывать среди прочих – таких как повышение внутрибрюшного давления [13]. В некоторых работах существенное значение в патогенезе КРС отводят правожелудочковой недостаточности, которая вносит вклад в традиционную концепцию прямой недостаточности, обеспечивая дефицитную предварительную нагрузку для поддержания сердечного выброса, тем самым создавая недостаточное наполнение артерий и нарушение почечной перфузии. Системный венозный застой в результате обратной недостаточности получил признание как важный фактор, способствующий развитию КРС [9, 10].

Современные взгляды на патогенез КРС при ХСНсФВ сводятся к следующему. Сердечная недостаточность не позволяет поддерживать оптимальный кровоток, что приводит к перегрузке объемом и повышению центрального венозного давления в верхней полой вене. Последующий венозный застой приводит к дисфункции почек, вызванной снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также диуреза. Сложность кардиоренальных взаимоотношений характеризуется окислительным стрессом и повреждением, вызванным воспалением, а также нейрогормональной дисрегуляцией. Симпатическая гиперактивность обычно является компенсаторной реакцией в острый фазы ССЗ, которая, продолжаясь с течением времени, оказывает кардио- и нефротоксическое действие.

## Актуальная тема

При снижении функции почек симпатическая гиперактивация вызывает десенсибилизацию кардиальных  $\beta$ -адренорецепторов, снижение клиренса катехоламинов, саморазрушение почечного цикла, что выражается в ухудшении СКФ.

Симпатическая гиперактивация также включает изменение гомеостаза кальция в сердце, гипертрофию и апоптоз миоцитов, результатом чего является нарастание сердечной недостаточности. Косвенные эффекты патогенеза КРС опосредуются воспалительными цитокинами. Синтез ренина также стимулируется снижением гидростатического давления в клубочках афферентных артериол и уменьшением поступления натрия. Результатом выброса ренина является повышенная продукция ангиотензина II, вызывающая почечную недостаточность и артериолярную вазоконстрикцию. Кроме того, ангиотензин II стимулирует синтез альдостерона, который, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и увеличивает уровень эндотелина-1 в почках (вазоконстриктор, провоспалительный и профибротический пептид).

Нейрогормональная дисрегуляция и накопление уремических токсинов при КРС играют важную роль в развитии окислительного стресса. Изменение баланса между окислителем и антиоксидантами приводит к увеличению концентрации активных форм кислорода (АФК), что вызывает повреждение клеток и эндотелиальную дисфункцию. Повышенный окислительный стресс также связан с ишемическим повреждением и венозным поражением, что ведет к уменьшению окисления жирных кислот в пользу гликолиза в миоцитах с последующим снижением продукции АТФ, а в результате — к гипоксемии, увеличению содержания свободных жирных кислот в межклеточной среде и последующей липотоксичности, как следствие, возникает апоптоз клеток. Повышенный синтез провоспалительных медиаторов при ХСН способствует повреждению тканей, гибели клеток и фиброзу [12, 14-16]. Современные исследователи признают центральное место сердечного фиброза в патологии кардиоренальной ХСНсФВ [17].

Исходя из классификации типов КРС могут быть предприняты различные методологические подходы к диагностике и лечению синдрома у пациентов с ХСНсФВ. На основании различий клинической симптоматики и сопутствующих синдромов выделяют 5 типов КРС (табл.).

Сосудистая патология, развивающаяся при ХСН, может стать предиктором снижения функции почек в течение 6 месяцев после обследования [8]. В исследованиях H. Suresh с соавт. среднее центральное венозное давление и междиализ-

ная задержка жидкости были значительно выше у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. Средний уровень гемоглобина был значительно ниже у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ [19]. Тем самым аспекты различий между ХСНнФВ и ХСНсФВ могут быть учтены при лечении КРС.

Основными маркерами КРС, демонстрирующими высокую корреляционную связь между их концентрацией в моче и плазме крови и тяжестью кардиоренального повреждения, следует считать следующие вещества:

- 2-микроглобулин — маркер повреждения проксимальных почечных канальцев [20];
- тканевой ингибитор металлопротеиназы I (TIMP-1) — маркер фиброза левого желудочка при ХСН [20];
- натрийуретический пептид C-типа (НУП С-типа) — маркер гипоксии кардиомиоцитов и тубулоинтерстициального фиброза почек [18, 21].

Дополнительное диагностическое и прогностическое значение могут иметь и почечные специфические гломеруллярные биомаркеры, характеризующие острое повреждение почек: альбумин, общий белок мочи,  $\alpha_1$ -микроглобулин (высокочувствительный маркер у детей), цистатин С (высокочувствительный маркер КРС 1-го типа); интерферон-индукцируемый белок 10 [18]. СКФ является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при КРС [8]. Исходный уровень креатинина и мочевины в плазме крови, особенно его повышение в процессе госпитализации, служит маркером ухудшения функции почек и связан с большей длительностью и частотой госпитализаций, а также смертностью [8]. Диагностическое значение показано для галектина-3 — белка, синтезируемого различными клетками соединительной ткани, участкового в стимуляции клеточного роста, дифференцировке, активации апоптоза, играющего важную роль в развитии воспаления, фиброза и ремоделирования миокарда, печени и почек [22].

Измерение биомаркеров почечного и сердечного повреждения может быть положено в основу точной диагностики и количественной оценки поражения органов-мишеней при КРС и повысить точность целенаправленной терапии у пациентов [7]. Кроме того, диагностическую ценность имеет использование ультразвукового исследования почек, мониторинг размера нижней полой вены и изучение почечного венозного рисунка [13].

Проблема КРС у больных ХСНсФВ делает необходимым разработку и внедрение новых подходов к нефропротекции [8].

Таблица

Типы КРС и сопровождающие их клинические синдромы [18] / Types of cardiorenal syndromes and accompanying clinical syndromes [18]

Типы КРС	Клинические синдромы	Причины
Тип 1. Острый КРС	Резкое снижение сердечной функции, ведущее к острой почечной недостаточности (ОПН)	Острая сердечная недостаточность (ОСН), хирургические вмешательства на сердце, острый коронарный синдром (ОКС), контрастиндуцированная нефропатия после коронароангиографии
Тип 2. Хронический КРС	Хроническая сердечная дисфункция, ведущая к хронической почечной недостаточности (ХПН)	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные заболевания сердца, ХСН
Тип 3. Острый ренокардиальный синдром	Резкое снижение почечной функции, ведущее к развитию ОСН	Острый отек легких при ОПН, аритмии, контрастиндуцированная нефропатия, ведущая к сердечной дисфункции
Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром	ХПН, ведущая к хронической сердечной дисфункции	Гипертрофия миокарда левого желудочка при ХПН, кардиоваскулярная дисфункция при ХПН, аутосомно-доминантный поликистоз почек
Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром	Иные коморбидные состояния, ведущие к развитию сердечной и почечной дисфункции	Сепсис, сахарный диабет, системная красная волчанка, саркоидоз, амилоидоз

Помимо симптоматического лечения, до недавнего времени не существовало специфических терапевтических средств для пациентов с КРС и ХСНсФВ [13]. Новые таргетные методы лечения, такие как разработка ингибиторов ангиотензина/неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2), открывают новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечно-почечных неблагоприятных исходов у пациентов с КРС при ХСНсФВ [7, 13, 23]. В настоящее время продолжаются рандомизированные клинические испытания, ориентированные на пациентов с ХСНсФВ, чтобы определить оптимальные новые методы лечения, которые могут изменить их прогноз [13].

Хорошие результаты получены при лечении телмисартаном, ингибитором РААС, за счет блокады рецепторов к ангиотензину II. В исследованиях на модельных организмах после лечения телмисартаном уменьшилось воспаление миокарда, снизились показатели кардиального фиброза. Телмисартан также реверсировал гипертрофию ЛЖ и улучшал диастолическую функцию при кардиоренальной ХСНсФВ. Телмисартан способен облегчить сердечный фиброз и уменьшить диастолическую дисфункцию в этой модели [17].

В экспериментах на животных раннее введение эмпаглифлозина — ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 сохраняло функцию сердца при КРС [24]. Препарат Интресто защищал кардиомиоциты и сохранял функцию сердца у крыс с КРС путем регулирования окислительного стресса и функциональной целостности митохондрий [25].

Одним из прогрессивных методов лечения КРС признано использование в клинической практике препаратов микроРНК — некодирующих молекул РНК в геноме человека длиной от 18 до 25 нуклеотидов, ответственных за посттранскрипционную экспрессию генов. В ряде исследований сообщается, что микроРНК вносят свой вклад в благотворное влияние механизмов, связанных с уменьшением атеросклероза и ремоделирования артерий [12, 26].

Будущие исследования, посвященные в основном почечным исходам у пациентов с КРС и ХСНсФВ, имеют решающее значение для обеспечения оптимальной терапии этой категории пациентов.

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Литература/References

1. Dunlay S. M., Roger V. L., Redfield M. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14 (10): 591-602.
2. Щенdryгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. РФК. 2021; 3: 476-483.
- [Shchendrygina A. A., Zhabanov K. A., Privalova E. V., et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021; 17 (3): 476-483. (In Russ.)]
3. Свеклина Т. С., Шустов С. Б., Колюбаева С. Н. и др. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3.
- [Sveklina T. S., Shustov S. B., Kolyubayeva S. N. i dr. Genetic markers of chronic heart failure with preserved ejection fraction. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2021; 3. (In Russ.)]
4. Tsao C. W., Lyass A., Enserro D., et al. Temporal Trends in the Incidence of and

Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018; 6 (8): 678-685.

5. Sun L. Y., Tu J. V., Bader Eddeen A., et al. Prevalence and Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting in Women and Men With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018; 7 (12).
6. Pandey A., Omar W., Ayers C., et al. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2018; 137 (17): 1814-1823.

7. Agrawal A., Naranjo M., Kanjanahattakij N., et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. Heart Fail Rev. 2019; 24 (4): 421-437.
8. Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение . Архив внутренней медицины. 2019; 2 (46).

[Reznik E. V., Nikitin I. G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9 (2): 93-106. (In Russ.)]

9. Bansal S., Prasad A., Linas S. Right Heart Failure-Unrecognized Cause of Cardiorenal Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2018; 29 (7): 1795-1798.
10. Tabucanon T., Tang W. H. W. Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. Cardiology clinics. 2020; 38 (2): 185-202.

11. Tourki B., Halade G. V. Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction Is a Metabolic Cluster of Non-resolving Inflammation in Obesity. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021; 8: 695952.
12. Gembillo G., Visconti L., Giusti M. A., et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. Biomolecules. 2021; 11 (11): 1581.

13. Méndez A. B., Azancot M. A., Olivella A., et al. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. Clinical kidney journal. 2022; 15 (10): 1807-1815.

14. Иванов А. О., Шишкин А. Н. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 3. С. 224-236.
- [Ivanov A. O., Shishkin A. N. The latest ideas on the involvement of metabolic disorders in cardio-renal interrelation. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2018, vol. 13, issue 3, pp. 224-236. (In Russ.)]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

#### Сведения об авторах:

**Панина Юлия Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; doc.panina@yandex.ru  
**Вишневский Валерий Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; vishnevsky.orel@mail.ru

#### Information about the authors:

**Yuliya N. Panina, MD**, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; doc.panina@yandex.ru  
**Valeriy I. Vishnevsky, Dr. of Sci. (Med.)**, Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; vishnevsky.orel@mail.ru

Поступила/Received 05.12.2022

Поступила после рецензирования/Revised 03.10.2023

Принята в печать/Accepted 17.10.2023



## Клещевые риккетсиозы в России: актуальные вопросы диагностики

Е. И. Краснова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>, krasnova-inf@rambler.ru

А. Н. Вяжевич<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6387-3939>, dr.anna.oleynik@mail.ru

В. В. Проворова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>, provorova.ydif@mail.ru

В. Г. Кузнецова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>, ydif@mail.ru

Н. И. Хохлова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4497-3173>, talitas@bk.ru

З. А. Хохлова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7306-1849>, zinайдахохлова@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup> Новоузенский государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 654005, Россия, Новоузенск, пр. Строителей, 5

### Резюме

**Введение.** В течение многих лет в России сохраняется проблема диагностики природно-очаговых инфекционных болезней, передающихся клещами, в том числе риккетсиозов. Основным риккетсиозным клещевым патогеном на Дальнем Востоке, в Алтайском крае и Западной Сибири является *Rickettsia sibirica*, вызывающая клещевой сыпной тиф, или клещевой риккетсиоз. На территории России и Казахстана выявляют также заболевания астраханской пятнистой лихорадкой, вызываемой *Rickettsia conorii* subsp. *caspensis*. Появление новых риккетсиозов, например, вызванных *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia slovaca*, объясняют разнообразием и широким распространением видов клещей, переносчиков риккетсий, и эволюцией возбудителя.

**Результаты.** В статье представлены данные об эпидемиологии, патогенезе и патоморфологии клещевого сыпного тифа. Показано, что клещевой сыпной тиф проявляется характерным симтомокомплексом – лихорадкой, первичным аффектом на месте присасывания клеша, регионарным лимфаденитом, пятнисто-папулезной обильной полиморфной сыпью, с возможным поражением различных органов. В типичных случаях диагноз клещевого сыпного тифа можно ставить клинико-эпидемиологически. Течение болезни чаще доброкачественное, однако осложнениями клещевого сыпного тифа могут быть серозный менингит, пневмония, миокардит. Антитела к антигенам возбудителей клещевых риккетсиозов в крови формируются не ранее 7-15 дня после начала болезни в связи с низкой иммуногенностью риккетсий, поэтому верификация диагноза с помощью серологических методов – реакций связывания комплемента и непрямой гемагглютинации значительно задерживается. Новые диагностические подходы при клещевом сыпном тифе основаны на применении методов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Развитие методов молекулярной диагностики облегчило идентификацию новых видов риккетсий. Приведены данные о случаях риккетсиоза, вызванного *Rickettsia raoultii* у жителей Новосибирска, диагностированных с применением метода полимеразной цепной реакции и впервые зарегистрированных на территории России.

**Заключение.** Ранняя диагностика клещевых риккетсиозов имеет важное практическое значение для проведения своевременной и адекватной антибактериальной терапии. Разработка новых подходов к выявлению риккетсий посредством детекции генетического материала с дальнейшим развитием метода на основе амплификации ДНК перспективна для проведения ранней диагностики риккетсиозов, изучения патогенеза и персистенции риккетсий, а также эколого-эпидемического анализа.

**Ключевые слова:** природно-очаговые заболевания, клещевые инфекции, клещевые риккетсиозы, клещевые пятнистые лихорадки, клещевой сыпной тиф.

**Для цитирования:** Краснова Е. И., Вяжевич А. Н., Проворова В. В., Кузнецова В. Г., Хохлова Н. И., Хохлова З. А. Клещевые риккетсиозы в России: актуальные вопросы диагностики. Лечящий Врач. 2023; 10 (26): 82-87. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.013>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Tick-borne rickettsiosis in Russia: current issues in the diagnosis

Elena I. Krasnova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>, krasnova-inf@rambler.ru

Anna N. Vyzhevich<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6387-3939>, dr.anna.oleynik@mail.ru

Veronika V. Provorova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>, provorova.ydif@mail.ru

Vera G. Kuznetsova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>, ydif@mail.ru

Natalya I. Khokhlova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4497-3173>, talitas@bk.ru

Zinaida A. Khokhlova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7306-1849>, zinайдахохлова@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

## Abstract

**Background.** For many years in Russia, the problem of diagnosing natural focal infectious diseases transmitted by ticks, including rickettsiosis, has persisted. The main rickettsial tick-borne pathogen in the Far East, Altai Territory and Western Siberia is *Rickettsia sibirica*, which causes tick-borne typhus, or tick-borne rickettsiosis. Diseases of Astrakhan spotted fever, caused by *Rickettsia conorii subsp. caspiensis*, are also detected in Russia and Kazakhstan. The emergence of new rickettsioses, for example, those caused by *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia slovaca*, is explained by the diversity and wide distribution of tick species that carry rickettsia, and the evolution of the pathogen.

**Results.** The article presents data on the epidemiology, pathogenesis and pathomorphology of tick-borne typhus. It has been shown that tick-borne typhus is manifested by a characteristic symptom complex – fever, primary affect at the site of tick suction, regional lymphadenitis, maculopapular profuse polymorphic rash, with possible damage to various organs. In typical cases, the diagnosis of tick-borne typhus can be made clinically and epidemiologically. The course of the disease is often benign, but complications of tick-borne typhus can include serous meningitis, pneumonia, and myocarditis. Antibodies to the antigens of tick-borne rickettsiosis pathogens are formed in the blood no earlier than 7-15 days after the onset of the disease due to the low immunogenicity of rickettsia, therefore verification of the diagnosis using the serological methods of RSK and RNGA is significantly delayed. New diagnostic approaches for CST are based on the use of ELISA and PCR methods. The development of molecular diagnostic methods has facilitated the identification of new rickettsia species. Data are presented on cases of rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii* in residents of Novosibirsk, diagnosed using the PCR method and registered for the first time in Russia.

**Conclusion.** Early diagnosis of tick-borne rickettsioses is of great practical importance for timely and adequate antibacterial therapy. The development of new approaches to identify rickettsia through detection of genetic material with the further development of a method based on DNA amplification is promising for early diagnosis of rickettsial diseases, studying the pathogenesis and persistence of rickettsia, as well as ecological and epidemiological analysis.

**Keywords:** natural focal diseases, tick-borne infections, tick-borne rickettsioses, tick-borne spotty fevers, tick-borne sapropyra.

**For citation:** Krasnova E. I., Vyazhevich A. N., Provorova V. V., Kuznetsova V. G., Khokhlova N. I., Khokhlova Z. A. Tick-borne rickettsiosis in Russia: current issues in the diagnosis. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 82-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.013>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В** течение многих лет в России сохраняется проблема диагностики природно-очаговых инфекционных болезней, передающихся клещами, в том числе риккетсиозов. Эти болезни относят к категории непредсказуемых (emerging), грозящих осложнением эпидемиологической ситуации. Среди риккетсиозов исторически особое значение имел эпидемический сыпной тиф, передаваемый вшами, им были обусловлены эпидемии с высокой летальностью. В последние десятилетия актуальность в разных регионах мира сохраняют другие риккетсиозы. Основным риккетсиозным клещевым патогеном на Дальнем Востоке, в Алтайском крае и Западной Сибири является *Rickettsia sibirica*, вызывающая клещевой сыпной тиф. На территории России и Казахстана выявляют также заболевания астраханской пятнистой лихорадкой, этиологическим агентом при которой является *Rickettsia conorii subsp. caspiensis*. Появление новых риккетсиозов, например, вызванных *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia slovaca*, объясняют разнообразием и широким распространением видов клещей, переносчиков риккетсий, и эволюцией возбудителя [1].

Риккетсиозы имеют широкий ареал в мире, их возбудители передаются кровососущими членистоногими. Вероятно возникновение новых видов и генетических вариантов риккетсий с высокой вирулентностью [2]. В настоящее время под *Rickettsia* объединяет более 40 видов, которые делят на несколько групп или подгрупп (рис.) [3, 4].

Патогенные для человека виды риккетсий входят в две основные подгруппы: сыпного тифа (*Rickettsia prowazekii* – возбудитель

сыпного тифа и *Rickettsia typhi* – возбудитель крысиного сыпного тифа; переносчики – вши и блохи) и группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), переносчики, которых, соответственно, клещи: *Rickettsia rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *Rickettsia conorii* – возбудитель Средиземноморской лихорадки (преимущественно в указанном регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей), *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза, или клещевого сыпного тифа (Северная и Центральная Азия, включая регионы юга Сибири и Дальнего Востока), *Rickettsia akari* – возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза, *Rickettsia australis* – возбудитель австралийского риккетсиоза, *Rickettsia japonica* – возбудитель японской КПЛ.

В России регистрируют случаи заболевания двумя риккетсиозами из группы КПЛ:

- клещевым риккетсиозом, или клещевым сыпным тифом (КСТ), вызываемым *Rickettsia sibirica sensu stricto*, основные переносчики которой – клещи рода *Dermacentor* и *Haemaphysalis concinna*, а эпидемически активные природные очаги распространены преимущественно в азиатской части России и Казахстане;

- астраханской пятнистой лихорадкой, вызываемой *R. conorii subsp. caspiensis subsp. nov.*, переносчики которой – клещи *Rhipicephalus pumilio*, а природные очаги распространены в Астраханской области и на сопредельных территориях.

Что касается остальных групп, то их опасность для человека еще предстоит изучить.

*R. sibirica* – возбудитель из группы КПЛ. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* – *R. sibirica subsp. sibirica*,

### A. *R. rickettsii* подгруппа

1. *R. conorii*
2. *R. rickettsii*
3. *R. peacockii*
4. *R. sibirica*
5. *R. africae*
6. *R. slovaca*
7. *R. japonica*
8. *R. heilongjiangensis*
9. *R. honei*
10. *R. parkeri*

### B. *R. massillae* подгруппа

11. *R. massillae*
12. *R. rhipicephali*
13. *R. montanesis*
14. *R. raoultii*
15. *R. aeschlimannii*

### C. *R. helvetica* подгруппа

16. *R. helvetica*
17. *R. asiatica*
18. *R. tamraae*
19. *R. monacensis*
20. *R. buchneri*

### D. *R. akari* подгруппа

21. *R. akari*
22. *R. australis*
23. *R. felis*
24. *R. hoogstraalii*

### E. *R. canadensis* подгруппа

25. *R. canadensis*
26. *R. bellii*

### F. *R. prowazekii* подгруппа

27. *R. prowazekii*
28. *R. typhi*

## Группа клещевой пятнистой лихорадки

## Предковая группа

## Группа сыпного типа

Рис. Основные виды и группы рода *Rickettsia* [4] / Main species and groups of the genus *Rickettsia* [4]

*R. sibirica* subsp. *BJ-90*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae*. На территории России доказано наличие первых двух подвидов, причем *R. sibirica* subsp. *BJ-90* – только на Дальнем Востоке.

В последние годы на Дальнем Востоке О. Ю. Медянниковым с соавт. установлено наличие случаев заболеваний, клинически напоминающих клещевой риккетсиоз, этиологическим агентом которых является *R. heilongjiangensis*, а основным переносчиком – клещи *H. concinna*. Случаи заболеваний выявляют преимущественно на юге Хабаровского края, характерна летняя сезонность [5]. В. А. Гранитов и соавт. описали случай заболевания, вызванного *R. heilongjiangensis*, в Алтайском крае [6].

КСТ – облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, передаваемая человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*). Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее эпидемически активны горностепенные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные с переносчиками *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*. Более 80% заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края.

Наряду с указанными патогенными риккетсиями группы КПЛ, на территории России в последние годы выявлены и другие «новые патогенные» риккетсии – *R. slovaca*, *R. aeschlimannii*, *R. helvetica*, а также ряд новых риккетсий с неустановленной патогенностью, часть из которых, в том числе *R. raoultii*, также может быть ответственна за случаи инфекций, передаваемых клещами на территории России и сопредельных государств [7, 16].

Встречаемость КСТ традиционно высока в субъектах Сибирского федерального округа. Лидирует по числу заболеваний Алтайский край, не только в Западной Сибири, но и по России в целом. КСТ на территории края стали выявлять с 1945 г., а за последние 70 лет зарегистрировано более 28 тыс. случаев заболевания. Показатели заболеваемости КСТ на территории края колеблются в разные годы от 21,0 до 70,3 на 100 тыс. населения и превышают этот показатель по России более чем в 20 раз [7].

В 2021 году в Республике Алтай зарегистрировано 117 случаев КСТ (53,04 на 100 тыс. населения), Алтайском крае – 363 случая (15,74 на 100 тыс. населения), Новосибирской области – 84 случая (3,01 на 100 тыс. населения). В Дальневосточном федеральном округе КСТ зарегистрирован в Приморском – 58 случаев (3,07 на 100 тыс. населения) и Хабаровском крае – 65 случаев (4,97 на 100 тыс. населения) [8].

Заражение людей риккетсиями группы КПЛ обусловлено присасыванием клещей-переносчиков определенных видов. В теле клеща риккетсии можно обнаружить практически везде, включая слюнные железы и яичники. Поэтому, в отличие от других агентов, передающихся клещами, таких как боррелии или вирус клещевого энцефалита, риккетсии могут не только сохраняться в особи в течение всей ее жизни, от личинки до имаго (взрослой особи), но и через яйца переходить к потомству [4]. В силу того что риккетсии передаются между поколениями, зараженность некоторых видов иксодовых клещей может достигать 70-80%. Присасывание не только взрослых клещей, но и нимф и личинок опасно при заражении, личинки из-за небольших размеров могут быть незамеченными, что затрудняет диагностику КСТ. После присасывания клеща риккетсии со слюной попадают в сосочковый и дермальный слои кожи человека. Во входных воротах происходит контакт риккетсий с клетками сосудистого эндотелия кожи. Риккетсии, имеющие рецепторы к клеткам эндотелия (адгезин – риккетсиальный поверхностный белок Omp A), интернализуются (попадают внутрь фагосом-фаголизосом клетки с последующим выходом в ее цитоплазму, где и размножаются).

Во входных воротах (на месте присасывания) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме пятнистой лихорадки Скалистых гор) возбудитель размножается в эпителиальных клетках с формированием первичного аффекта. Данная фаза первичной адаптации во входных воротах характерна для большинства риккетсий группы КПЛ. В результате взаимодействия с иммунной системой хозяина риккетсии могут быть уничтожены, и дальнейшего их распространения не произойдет. Такой процесс квалифицируется как «реакция на присасывание клеща».

Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангитом. Они попадают в региональные лимфатические узлы, что обуславливает формирование лимфаденита.

Преодолев кожный и лимфатический барьеры, патогенные риккетсии проникают в кровь, вызывают риккетсиемию, проявляющуюся общетоксическим синдромом (стадия первичной диссеминации). Освобождение эндоотоксина при разрушении

риккетсий ведет к развитию ряда биологических эффектов – лихорадки, интоксикации, образованию элементов сыпи.

Гематогенное распространение возбудителя сопровождается воспалением эндотелия сосудов, в том числе формированием эндоваскулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи, что проявляется экзантемой. Далее риккетсии проникают через гематотканевые барьеры (в т. ч. риккетсии группы сыпного тифа – через гематоэнцефалический барьер) и вызывают воспалительные изменения в различных органах.

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишениях (главным образом, в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что может приводить к изменениям со стороны центральной нервной системы и к расстройству кровообращения.

Возникает десквамативно-пролиферативный тромбоваскулит с преимущественным поражением мелких сосудов – прекапилляров, капилляров, артериол и венул с развитием и образованием специфических гранулем в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. Диссеминация возбудителя с поражением сосудов способствует генерализации инфекции, на коже появляется пятнисто-папулезная сыпь, а в сосудах отмечается диссеминированный тромбоз [1]. Поражение эндотелия активирует свертывающую систему крови с возможным развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [9, 10].

Тромбогеморрагический синдром при риккетсиозах, или склонность к кожной геморрагии и кровоточивости слизистых оболочек, возникает вследствие изменений в одном или нескольких звеньях гемостаза [2]. Это может быть поражение сосудистой стенки, нарушение структуры, функции и количества тромбоцитов, нарушение коагуляционного гемостаза. Установлено, что риккетсии поражают эндотелий сосудов, что приводит к выработке тканевого фактора, который непосредственно активирует систему свертывания крови [11].

КСТ клинически проявляется лихорадкой, первичным аффектом на месте присасывания клеща, регионарным лимфаденитом, пятнисто-папулезной обильной полиморфной сыпью, возможно поражение различных органов.

Инкубационный период обычно составляет 3-7 суток, редко 10-14 суток. Начало острое. Повышение температуры тела сопровождается ознобом и нарастающей интоксикацией. В течение 2-3 дней температура тела достигает 39-40 °C, преобладает постоянный или ремиттирующий характер лихорадки, которая длится от нескольких дней до 2 недель. Характерны гиперемия и одутловатость лица, инъекция склер и конъюнктив. На месте укуса клеща, на открытом участке кожи обнаруживается первичный аффект в виде малоболезненного инфильтрата 1-2 см в диаметре, покрытого некротической корочкой темно-коричневого цвета с венчиком гиперемии. Во многих случаях выявляется регионарный лимфаденит. Первичный аффект появляется до повышения температуры тела и симптомов интоксикации, но обычно не замечается больным, так как не сопровождается болезненными ощущениями. С первого дня возникает и сохраняется в течение всей болезни головная боль (иногда мучительная), миалгии и ломота в пояснице.

Характерна обильная полиморфная розеолезно-папулезная сыпь, несливная, незудящая, которая чаще появляется на 3-5 день болезни. Элементы сыпи локализуются на конечностях, затем на туловище, лице, шее и ягодицах (на ладонях

и стопах наблюдаются редко). В отличие от сыпного тифа, поражаются преимущественно сосуды кожи, а не головного мозга, деструкция эндотелиальных клеток сосудов менее выражена. При данном риккетсиозе развиваются эндопериваскулит и специфическая гранулематозная инфильтрация, похожая на гранулемы при эпидемическом сыпном тифе, но при этом не происходит некротизации сосудистой стенки [1]. При тяжелой форме болезни возможно быстрое превращение пятнисто-папулезных элементов сыпи в геморрагические [12, 13]. К концу лихорадочного периода сыпь пигментируется.

Отмечают артериальную гипотензию, брадикардию, у части больных – увеличение печени и селезенки. Возможные осложнения – серозный менингит, пневмония, миокардит [14, 15]. Течение болезни доброкачественное, и прогноз благоприятный, однако описаны редкие случаи летальных исходов, в том числе в последние годы в Красноярском крае [16]. Так как летальный исход не исключен, заболевание необходимо своевременно диагностировать и лечить с применением тех антибактериальных препаратов, которые способны к внутриклеточному воздействию на риккетсии.

В типичных случаях диагноз КСТ можно ставить клинически. Изменения в гемограмме малоинформативны. Чаще регистрируются нормоцитоз или лейкопения с лимфоцитозом, скорость оседания эритроцитов увеличена.

Из методов специфической диагностики чаще применяют реакции связывания комплемента (РСК) и непрямой гемагглютинации со специфическим антигеном. Следует отметить, что антитела к антигенам возбудителей клещевых риккетсиозов в крови формируются не ранее 7-15 дней после начала болезни в связи с низкой иммуногенностью риккетсий, поэтому верификация диагноза с помощью серологических методов значительно задерживается. Еще более существенным является факт отсутствия в настоящее время в России тест-систем отечественного производства для серологической диагностики КСТ [17].

Осуществлены новые диагностические подходы при клещевом риккетсиозе, основанные на применении иммуноферментного анализа (ИФА) и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование ИФА на основе коммерческого диагностикума риккетсиозного Сибирика сухого для РСК позволяет почти вдвое по сравнению с РСК повысить эффективность верификации диагноза «клещевой сыпной тиф» за счет повышения чувствительности предложенного теста. Применение одной схемы постановки ИФА с двумя различными коньюгатами позволяет выявлять антитела классов M и G, в отличие от РСК, которая определяет только суммарные антитела без дифференцирования по классам иммуноглобулинов [18].

Для дифференциации основных видов риккетсий, выявляемых в природных очагах, может использоваться ПЦР-рестрикционный анализ. Его применение с использованием эндонуклеаз (RsaI и PstI) позволило четко дифференцировать 2 группы риккетсий: *R. sibirica* и *R. sibirica* subsp. *BJ-90* (патогенных для человека) от геновариантов *R. raoultii* на эндемичных по КСТ территориях [19].

Развитие методов молекулярной диагностики облегчило идентификацию новых видов риккетсий. При обследовании 273 больных, госпитализированных в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 Новосибирска в 2016 г. с подозрением на клещевые инфекции, с использованием метода ПЦР крови ( $n = 273$ ) и ПЦР ликвора ( $n = 44$ ) с последующим секвенированием ДНК риккетсий обнаружена у 10 пациентов; gltA-генный фрагментный анализ позволил выявить последовательности ДНК *R. sibirica* у 7 пациентов (в образцах крови) и ДНК *Rickettsia raoultii* – у 3 больных (у двух в образцах крови

## Актуальная тема

и у одного – в ликворе). У большинства пациентов с инфекцией, вызванной *R. sibirica*, заболевание протекало с типичной клинической симптоматикой, включающей высокую лихорадку, миалгии, наличие первичного аффекта на месте присасывания клеща, регионарный лимфаденит, сыпь, а также повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Клиническая картина заболевания, вызванного *R. raoultii*, отличалась наличием неспецифических симптомов с субфебрильной температурой, у одного больного с синдромом менингизма, т. е. при наличии менингеальной симптоматики, но без воспалительных изменений в ликворе, в последнем случае была обнаружена ДНК *R. raoultii*. Данные случаи риккетсиоза, вызванного *R. raoultii*, являются первыми, зарегистрированными на территории России [20].

### Заключение

Риккетсиозы занимают существенное место в структуре инфекций, переносимых клещами. Ранняя диагностика клещевого риккетсиоза имеет важное практическое значение для проведения своевременной и адекватной терапии. Риккетси являются внутриклеточными возбудителями, и терапия многими антибиотиками, наиболее широко применяемыми в инфекционных стационарах, включая беталактамы, является неэффективной, тогда как показано применение препаратов, проникающих внутриклеточно (доксициклин, ципрофлоксацин). Проблемой является лечение риккетсиозов у детей младшего и дошкольного возраста, у которых использование препаратов тетрациклического ряда противопоказано, а фторхинолоны применяются только по жизненным показаниям. В настоящее время в России официально регистрируют только два типа клещевых риккетсиозов: в европейской части (преимущественно Астраханской области) – астраханскую пятнистую лихорадку, в азиатской части – сибирский клещевой тиф. Диагноз нередко подтверждается только на основании типичных клинико-эпидемиологических данных. В России отсутствуют тест-системы отечественного производства для серологической диагностики наиболее часто встречающегося риккетсиоза – КСТ. В нетипичных случаях, например, при отсутствии первичного аффекта в месте укуса клеща, верифицировать диагноз без лабораторного подтверждения бывает практически невозможно. В последние годы обнаружены новые генетические варианты риккетсий, патогенных для человека, причем степень патогенности может увеличиваться или уменьшаться [21]. Разработка новых подходов к выявлению риккетсий посредством детекции генетического материала с дальнейшим развитием метода на основе амплификации ДНК перспективна для проведения ранней диагностики риккетсиозов, альтернативной серодиагностики, изучения патогенеза и персистенции риккетсий, а также эколого-эпидемического анализа [22]. ■

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

- Галимзянов Х. М., Бедлинская Н. Р., Ахминеева А. Х., Гусейнова А. Г. Риккетсиозы (материал для подготовки лекций). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022; 1 (11): 130–136. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-130-136>.  
[Galimzjanov H. M., Bedlinskaja N. R., Ahmineeva A. H., Gusejnova A. G.

- Rickettsioses (material for preparation of a lecture). Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2022; 1 (11): 130–136. (In Russ.)]
- Тарасевич И. В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина, 2002. 170 с.  
[Tarasevich I. V. Astrakhan spotty fever. Moskva: Medicina, 2002. 170 p. (In Russ.)]
- Чеканова Т. А., Костарной А. В., Кондратьев А. В., Гинцбург А. Л. Способ серологической диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки, иммуноферментная диагностическая тест-система для его осуществления. Патент RU 2726484 C1, заявка 2019113159. М.: ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи», 2020.  
[Chekanova T. A., Kostarnoij A. V., Kondrat'ev A. V., Gincburg A. L. SWay of serological diagnostics of rickettsioses of group of tick-borne spotty fever, immunoenzymatic diagnostic test system for its implementation. Patent RU 2726484 C1, zjavka 2019113159. Moskva: FGBU "NIC jepidemiologii i mikrobiologii im. N. F. Gamalei", 2020. (In Russ.)]
- Рудаков Н. В., Самойленко И. Е. Риккетси и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 2 (19): 43–48.  
[Rudakov N. V., Samojlenko I. E. Rickettsiae and rickettsioses of group of tick-borne spotty fever. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2017; 2 (19): 43–48. (In Russ.)]
- Медиаников О., Макарова В., Тарасевич И., Сидельников Я., Раулт Д. Isolation of *Rickettsia heilongjiangensis* strains from humans and ticks and its multispacer typing. Clin Microbiol Infect. 2009; 2: 288–289. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02239.x.
- Гранитов В., Шпунов С., Бешлебова О., Арсеневяна И., Дедков В., Сафонова М., Стукалова О., Панжукина А., Тарасевич И. New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study. Microbes Infect. 2015; 17 (11–12): 862–865. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.08.011.
- Рудаков Н. В. Риккетси и риккетсиозы: руководство для врачей. ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. Омск, 2016. 424 с.  
[Rudakov N. V. Rickettsiae and rickettsioses: the management for doctors. FBUN «Omskij NII prirodno-ochagovyh infekcij» Rospotrebnadzora. Omsk, 2016. 424 p. (In Russ.)]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.  
[About a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelj i blagopoluchija cheloveka, 2022. 340 p. (In Russ.)]
- Биггс Х. М., Бехравеш С. В., Bradley К. К., Dahlgren F. S., et al. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, Anaplasmosis – United States. MNWR Recomm Rep. 2016; 2 (65): 1–44. DOI: 10.15585/mmwr.rr6502a1.
- Нечаев В. В. Эпидемиология и профилактика важнейших риккетсиозов человека (часть 4) / Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Санкт-Петербург, 2008. С. 4–20.  
[Nechaev V. V. Epidemiology and prevention of the major rickettsioses of the person (part 4) / Ministerstvo zdorovoohranenija i social'nogo razvitiya RF. Sankt-Peterburg, 2008. P. 4–20. (In Russ.)]
- Парола Р., Ровери С., Ролин Ж., et al. Rickettsia and *R. raoultii* in tick-borne Rickettsioses. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15 (7): 1105–1108.  
DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1507.081449>.
- Snowden J., Ladd M., King K. C. Rickettsial Infection//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Баркаган З. С., Момонт А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюамед, 2008. 292 с.  
[Barkagan Z. S., Momont A. P. Diagnostics and controlled therapy of disturbances of a hemostasis. Moskva: N'juamed, 2008. P. 292. (In Russ.)]

14. Онухова М. П., Литвинова О. С., Янковская Я. Д., Соколова Л. В., Чернообровкина Т. Я. Случай клещевого риккетсииоза с поражением легких. Архив внутренней медицины. 2016; 4: 72-77.  
 [Onuhova M. P., Litvinova O. S., Jankovskaja Ja. D., Sokolova L. V., Chernobrovkina T. Ja. Case of a tick-borne rickettsiosis with damage of lungs. Arhiv vnutrennej mediciny. 2016; 4: 72-77. (In Russ.)]
15. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с. [Infectious diseases: national leaders / Red. N. D. Jushhuka, Ju. Ja. Vengerova. 3-e izd. Moskva: GJeOTAR-Media, 2021. P. 1104. (In Russ.)]
16. Штремек С. В., Шпынов С. Н., Самойленко И. Е. Молекулярно-биологическая верификация диагноза сибирского клещевого тифа с летальным исходом. Журнал инфектологии. 2023; 1 (15). Приложение 1: 199-200.  
 [Shtrek S. V., Shpynov S. N., Samojlenko I. E. Molecular and biological verification of the diagnosis of the Siberian tick-borne typhus with a lethal outcome. Zhurnal infektologii. 2023; 1 (15), Prilozhenie 1: 199-200. (In Russ.)]
17. Филимонова Е. С., Бондаренко Е. И., Краснова Е. И., Проророва В. В., Криницына Э. В., Олейник А. Н., Бурмистрова Т. Г. Выявление маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций, передающихся клещами. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 4 (10): 90-97.  
 [Filimonova E. S., Bondarenko E. I., Krasnova E. I., Provorova V. V., Krinicyna Je. V., Olejnik A. N., Burmistrova T. G. Identification of markers of activators of the natural focal infections which are given by mites. Infekcionnye bolezni: novosti, mnjenija, obuchenie. 2021; 4 (10): 90-97. (In Russ.)]  
 DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-00-00>.
18. Абрамова Н. В., Рудаков Н. В., Пеньевская Н. А., Седых Н. Н. и др. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 1 (50): 17-22.  
 [Abramova N. V., Rudakov N. V., Pen'evskaja N. A., Sedyh N. N. i dr. Approbation of an enzyme immunoassay for serological diagnostics of the infections caused by rickettsiae of group of tick-borne spotty fever. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2010; 1 (50): 17-22. (In Russ.)]
19. Рудаков Н. В., Самойленко И. Е., Решетникова Т. А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 1: 50-52.  
 [Rudakov N. V., Samojlenko I. E., Reshetnikova T. A. Problems of laboratory diagnostics of rickettsioses of group of tick-borne spotty fever. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2015; 1: 50-52. (In Russ.)]
20. Igolkina Y., Krasnova E., Rar V., Savelieva M., Epikhina T., Tikunov A., et al. Detection of causative agents of tick-borne rickettsioses in Western Siberia, Russia: identification of *Rickettsia raoultii* and *Rickettsia sibirica* DNA in clinical samples. Clin. Microbiol. Infect. 2018; 2 (24): 199. e9-199.e12.  
 DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.003>.
21. Pap B. B., Иголкина Я. П., Тикунова Н. В., Власов В. В. Клещевые риккетсиозы – близкие родственники сыпного тифа. Наука из первых рук. Чужие: «Черная книга» флоры. 2021; 1-2 (91).  
 [Rar V. V., Igolkina Ja. P., Tikunova N. V., Vlasov V. V. Tick-borne rickettsioses – close relatives of a sapropyr. Nauka iz pervyh ruk. Chuzhie: «Chernaja kniga» flory. 2021; 1-2 (91). (In Russ.)]
22. Тарасевич И. В. Развитие учения о риккетсиях и риккетсиозах. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 2 (19): 22-30  
 [Tarasevich I. V. Development of the doctrine about rickettsiae and rickettsioses. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnjenija. Obuchenie. 2017; 2 (19): 22-30. (In Russ.)] DOI: <http://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00031>.
- Сведения об авторах:**  
**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@rambler.ru
- Вяжевич Анна Николаевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; dr.anna.oleynik@mail.ru
- Проророва Вероника Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; provorova.ydif@mail.ru
- Кузнецова Вера Гавриловна**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; ydif@mail.ru
- Хохлова Наталья Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; talitas@bk.ru
- Хохлова Зинаида Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, 5; zinaidaxoxlowa@yandex.ru
- Information about the authors:**
- Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of infectious diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@rambler.ru
- Anna N. Vyazhevich**, Assistant of the Department of infectious diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; dr.anna.oleynik@mail.ru
- Veronika V. Provorova**, candidate of medical sciences, associate professor of infectious diseases The Novosibirsk State Medical University Minizdrava of Russia; 52 Krasny Avenue, Novosibirsk, 630099, Russia; provorova.ydif@mail.ru
- Vera G. Kuznetsova**, Dr. of Sci. (Med.), professor of department of infectious diseases. The Novosibirsk State Medical University Minizdrava of Russia; 52 Krasny Avenue, Novosibirsk, 630099, Russia;
- Natalya I. Khokhlova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of infectious diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; talitas@bk.ru
- Zinaida A. Khokhlova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of infectious diseases at the Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; zinaidaxoxlowa@yandex.ru

**Поступила/Received 15.06.2023****Поступила после рецензирования/Revised 20.07.2023****Принята в печать/Accepted 04.08.2023**

# Технологии искусственного интеллекта в прогнозировании генетических нарушений и персонализированной первичной и вторичной профилактике инфаркта мозга у лиц молодого возраста

Т. И. Дутова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

И. Н. Банин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, banin\_igor@mail.ru

Н. А. Ермоленко<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, ermola@bk.ru

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; 394065, Россия, Воронеж, просп. Патриотов, 23

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394622, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Резюме

**Введение.** На протяжении последних десятилетий активно развиваются программы прогнозирования и профилактики распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Для прогнозирования исхода острых нарушений мозгового кровообращения современные молекулярно-генетические методы открывают новые перспективы диагностики и лечения заболевания. Наследственная тромбофилия может рассматриваться в качестве провокатора ишемического инсульта, так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза. Сведения о генетической предрасположенности пациента к ишемическому инсульту позволяют разработать методы индивидуализированной первичной и вторичной профилактики заболевания.

**Цель исследования.** Разработать прогностическую модель на основе уравнения для расчета коэффициентов наличия патологических аллелей в генах, контролирующих предрасположенность к ишемическому инсульту по набору биохимических показателей.

**Материалы и методы.** Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. I группу составили пациенты с ишемическим инсультом ( $n = 180$ ) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст –  $33,4 \pm 6,57$ , в том числе 38 пациентов испытали повторный ишемический инсульт). II группа – пациенты с ишемическим инсультом ( $n = 50$ ) от 52 до 100 лет (средний возраст –  $73,4 \pm 8,24$  года). Группу контроля (III группа) составили практически здоровые участники ( $n = 50$ ) от 20 до 43 лет (средний возраст –  $31,5 \pm 5,82$  года). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови на наличие генетической предрасположенности к тромбофилии, фармакогенетические исследования. Для расчета коэффициентов прогноза наличия патологических аллелей использовался множественный регрессионный анализ (ANOVA).

**Результаты.** Разработана математическая модель на уровне генов рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*) и G-белка бета-2 – GNB2 (*C825T*), контролирующих артериальное давление, гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (*G-174C*), контролирующего иммунный ответ, генов метионинсинтазы – MTR (*A2756G*), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*A1298C*) и метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*), контролирующих уровень гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (*5G/4G*), контролирующего систему гемостаза, тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (*HPA1-1a/1b*), контролирующего аспиринорезистентность. Расчеты уравнения основаны на взаимосвязи между аллелями конкретного гена и 22 независимыми переменными. Модель разработана для прогнозирования возможного наличия генетической тромбофилии.

**Заключение.** Таким образом, можно составить рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу. Первоначальная оценка пациентов с ишемическим инсультом может сыграть фундаментальную роль в раннем выявлении

факторов, прогностически влияющих на возникновение заболевания. Разработанная программа может быть эффективным инструментом в принятии клинических решений для госпитализированной популяции ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, молодой возраст, генетический полиморфизм, программа, уравнение, искусственный интеллект, риск генетической предрасположенности, ген.

**Для цитирования:** Дутова Т. И., Банин И. Н., Ермоленко Н. А. Технологии искусственного интеллекта в прогнозировании генетических нарушений и персонализированной первичной и вторичной профилактике инфаркта мозга у лиц молодого возраста. Лечебный Врач. 2023; 10 (26): 88–96. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.014>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Artificial intelligence technologies in predicting genetic disorders and in personalized primary and secondary prevention of brain infarction in young people

Tatyana I. Dutova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

Igor N. Banin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, banin\_igor@mail.ru

Nataliya A. Ermolenko<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, ermola@bk.ru

<sup>1</sup> Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, Russia, 394622

### Abstract

**Background.** Over the past decades, the programs for the prediction and prevention of prevailing cardiovascular diseases have been intensively developing. Up-to-date molecular genetic methods provide scientists with new prospects for the diagnosis, prediction of the outcome and optimal treatment of acute cerebral circulation disorders. Hereditary thrombophilia can be considered as a trigger of ischemic stroke, since in some patients, occlusion of the cerebral arteries due to intravascular thrombosis is revealed during the examination. Knowledge on genetic predisposition of the patient to ischemic stroke will allow us to develop the methods of individualized primary and secondary prevention of the pathology.

**Objective.** The purpose of the study was to develop a prognostic model based on the design equation of the coefficients of the pathological alleles presence in the genes controlling predisposition to IS according to a set of biochemical indicators.

**Materials and methods.** The genetic, clinical and laboratory results of the examination of 280 people have been analyzed. Group I consisted of patients with IS ( $n = 180$ ) aged 22 to 45 years (mean age  $33.4 \pm 6.57$ , including 38 patients who experienced recurrent ischemic stroke). Group II included patients with IS ( $n = 50$ ) aged 52 to 100 years (mean age  $73.4 \pm 8.24$  years). The control group – group III, consisted of apparently healthy individuals ( $n = 50$ ) aged 20 to 43 years (average age  $31.5 \pm 5.82$  years). All patients underwent computed tomography of the brain, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, and echocardiography. Pharmacogenetic investigations as well as venous blood tests were once performed in all the subjects to reveal a genetic predisposition to thrombophilia. Multiple regression analysis (ANOVA) has been used to calculate the prediction coefficients for the presence of pathological alleles.

**Results.** A mathematical model has been developed at the level of the following genes: angiotensin IIAGTR1 receptor (*A1166C*), G-protein beta 2 *GNB2* (*C825T*) controlling blood pressure, interleukin-6 *IL-6* gene (*G-174C*) controlling immune response, methionine synthase *MTR* (*A2756G*) genes, methylenetetrahydrofolate reductase *MTHFR* (*A1298C*), methylenetetrahydrofolate reductase *MTHFR* (*C677T*), controlling the level of homocysteine, inhibitor of plasminogen activator *PAI-1* (*5G/4G*), controlling the hemostasis system, platelet receptor fibrinogen GP III a (*HPA1-1 a/b*), controlling aspirin resistance. Calculations of the equation are based on the relationship between the alleles of a particular gene and 22 independent variables. The model is designed to predict the possible presence of genetic thrombophilia.

**Conclusion.** Thus, it is possible to make recommendations based on the results of standard biochemical studies that allow us to assume the presence of mutations in one of the genes and perform an adjusting genetic assessment. The initial examination of patients with BI can play a principal role in the early identification of the factors that prognostically influence the pathology development. The designed programme can be an effective tool in making clinical decisions for the hospitalized BI population.

**Keywords:** ischemic stroke, young age, genetic polymorphism, programme, equation, artificial intelligence, risk of genetic predisposition, gene.

**For citation:** Dutova T. I., Banin I. N., Ermolenko N. A. Artificial intelligence technologies in predicting genetic disorders and in personalized primary and secondary prevention of brain infarction in young people. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.014>

**Conflict of interests.** Not declared.

**H**а протяжении последних десятилетий активно развиваются программы прогнозирования и профилактики распространенных сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для прогнозирования исхода острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) современные молекулярно-генетические методы открывают новые перспективы диагностики и лечения заболевания [2].

Наследственная тромбофилия может рассматриваться в качестве провокатора ишемического инсульта (ИИ), так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза [3, 4].

До возникновения первого эпизода тромбообразования тромбофилия не является болезнью и не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее клиническую диагностику [5].

В настоящее время увеличивается объем данных, указывающих на вклад генетики в риск развития ИИ. Проводятся активные исследования, направленные на выявление связи между риском инсульта и особенностями строения и функционирования различных генетических систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой, системы генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, и синтазы оксида азота, а также генов метаболизма липидов, фибринолитической системы и системы свертывания, провоспалительных и противовоспалительных генов и др. [6].

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) тромбофилии [7]. Одной из причин ИИ является приобретенная тромбофилия – антифосфолипидный синдром (АФС). При классическом АФС возникают рецидивирующие сосудистые тромбозы (венозные или артериальные) [8]. В дополнение к тромбо-окклюзионным НМК другие неврологические проявления также могут быть ассоциированы с АФС [9].

Сведения о генетической предрасположенности пациента к ИИ позволяют разработать методы индивидуализированной первичной и вторичной профилактики заболевания.

Целью данного исследования было разработать прогностическую модель на основе уравнения для расчета коэффициентов наличия патологических аллелей в генах, контролирующих предрасположенность к ИИ, по набору биохимических показателей.

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 в период с 2015 по 2021 годы (6 лет). Для отбора пациентов были разработаны критерии включения и исключения.

**Критерии включения:** возраст от 18 до 100 лет, клинически подтвержденный диагноз «инфаркт мозга» (МКБ-10 – I63), информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 280 пациентов от 18 до 100 лет. В зависимости от возраста установления клинического диагноза ИИ все пациенты распределены по группам.

I группу составили пациенты с ИИ ( $n = 180$ ) от 22 до 45 лет (средний возраст –  $33,4 \pm 6,57$  года, в том числе 38 пациентов (21,11%) испытали повторный ИИ).

II группа – пациенты с ИИ ( $n = 50$ ) от 52 до 100 лет (средний возраст –  $73,4 \pm 8,24$  года).

Группу контроля (III группа) составили практически здоровые участники ( $n = 50$ ) от 20 до 43 лет (средний возраст –  $31,5 \pm 5,82$  года).

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе Revolution EVO (64 среза).

Анализ крови для выявления патологических генетических полиморфизмов, фармакогенетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполняли в Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО «ДНК-технология», амплификаторе с оптическим модулем CFX96 от «Bio-Rad». Тяжесть клинического течения оценивалась по шкале NIHSS.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2015, 2019 г.).

Для расчета коэффициентов прогноза наличия патологических аллелей использовался множественный регрессионный анализ.

### Результаты

В своем исследовании мы разработали математическую модель оценки вероятности тромбофилии на уровне генов: рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*) и G-белка бета-2 – GNB2 (*C825T*), контролирующих артериальное давление (АД), гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (*G-174C*), контролирующего иммунный ответ, генов метионинсингтазы – MTR (*A2756G*), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*A1298C*) и метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*), контролирующих уровень гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (*5G/4G*), контролирующего систему гемостаза, тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (*HPA1-1a/1b*), контролирующего аспиринорезистентность.

С использованием в качестве инструмента линейного регрессионного анализа были построены модели прогнозирования наличия или отсутствия мутаций в генах, оказывающих влияние на вероятность развития инфаркта мозга. В качестве влияющих факторов выбраны показатели стандартного биохимического исследования крови, в качестве прогнозируемого – наличие мутаций в одном из интересующих нас генов.

Для расчета коэффициентов прогноза были составлены уравнения:

**Прогноз наличия мутаций на уровне гена рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*)**

$$K_{A1166C} = 0,225005 - 0,0142292 \times \text{глюкоза} + 0,0164551 \times \text{протромбин} - 0,518327 \times \text{фибриноген} - 0,0156772 \times \text{гематокрит} + 0,276971 \times \text{тромбиновое время} - 0,00125421 \times \text{АЧТВ} - 0,406216 \times \text{ЛПНП} + 0,0994782 \times \text{ЛПВП} - 0,111148 \times \text{холестерин} + 0,0160368 \times \text{pO}_2 - 0,00596702 \times \text{pCO}_2 - 0,0240568 \times \text{натрий} - 0,259584 \times \text{калий} + 0,0349301 \times \text{общий белок} + 0,00894677 \times \text{альбумин} - 0,0350582 \times \text{мочевина} + 0,00127855 \times \text{креатинин} - 0,000235198 \times \text{АЛТ} - 0,00286228 \times \text{АСТ} + 0,00847877 \times \text{билирубин}$$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена G-белка бета 2 GNB2 (C825T)

$K_{C825T} = -5,08599 - 0,027793 \times \text{глюкоза} + 0,0199071 \times \text{протромбин} + 0,431487 \times \text{фибриноген} + 0,0142024 \times \text{гематокрит} + 0,478093 \times \text{тромбиновое время} + 0,0051167 \times \text{АЧТВ} + 0,185177 \times \text{ЛПНП} - 0,183953 \times \text{ЛПВП} - 0,0528009 \times \text{холестерин} + 0,0125309 \times pO_2 - 0,00605432 \times pCO_2 - 0,0159376 \times \text{натрий} - 0,278935 \times \text{калий} - 0,0084024 \times \text{общий белок} - 0,00102926 \times \text{альбумин} - 0,0648108 \times \text{мочевина} - 0,000118752 \times \text{креатинин} + 0,00252505 \times \text{АЛТ} - 0,00158146 \times \text{АСТ} - 0,0134766 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C)

$K_{G-174C} = -15,4392 + 0,0659292 \times \text{глюкоза} + 0,0385268 \times \text{протромбин} + 0,0888128 \times \text{фибриноген} + 0,00444342 \times \text{гематокрит} + 1,0221 \times \text{тромбиновое время} - 0,0317427 \times \text{АЧТВ} + 0,885648 \times \text{ЛПНП} - 0,0105797 \times \text{ЛПВП} - 0,108202 \times \text{холестерин} - 0,00787934 \times pO_2 - 0,0271879 \times pCO_2 + 0,0124782 \times \text{натрий} - 0,567628 \times \text{калий} + 0,00914161 \times \text{общий белок} - 0,00726516 \times \text{альбумин} - 0,0355241 \times \text{мочевина} - 0,0158357 \times \text{креатинин} + 0,00154268 \times \text{АЛТ} - 0,000538544 \times \text{АСТ} - 0,0193532 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена метионинсинтазы – MTR (A2756G)

$K_{A2756G} = 9,88522 - 0,055646 \times \text{глюкоза} - 0,0386272 \times \text{протромбин} + 0,0616757 \times \text{фибриноген} - 0,0130679 \times \text{гематокрит} - 0,360889 \times \text{тромбиновое время} - 0,015923 \times \text{АЧТВ} - 0,280047 \times$

ЛПНП –  $0,267461 \times \text{ЛПВП} + 0,135646 \times \text{холестерин} + 0,00500689 \times pO_2 - 0,0301539 \times pCO_2 + 0,0194279 \times \text{натрий} + 0,27027 \times \text{калий} - 0,00161138 \times \text{общий белок} - 0,0118164 \times \text{альбумин} + 0,0607264 \times \text{мочевина} - 0,00302109 \times \text{креатинин} - 0,00054375 \times \text{АЛТ} - 0,0040549 \times \text{АСТ} + 0,0119556 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)

$K_{A1298C} = -15,6895 - 0,0972991 \times \text{глюкоза} - 0,0223066 \times \text{протромбин} + 0,927365 \times \text{фибриноген} - 0,0388428 \times \text{гематокрит} + 0,0783651 \times \text{тромбиновое время} - 0,017733 \times \text{АЧТВ} + 0,134274 \times \text{ЛПНП} + 0,223769 \times \text{ЛПВП} + 0,0810715 \times \text{холестерин} - 0,0228087 \times pO_2 - 0,0141351 \times pCO_2 + 0,119546 \times \text{натрий} + 0,218937 \times \text{калий} + 0,0126727 \times \text{общий белок} + 0,0153172 \times \text{альбумин} - 0,0399321 \times \text{мочевина} - 0,00587899 \times \text{креатинин} - 0,00193711 \times \text{АЛТ} - 0,00112693 \times \text{АСТ} - 0,00981705 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)

$K_{C677T} = -1,93047 + 0,00576856 \times \text{глюкоза} - 0,016398 \times \text{протромбин} - 0,00198963 \times \text{фибриноген} - 0,046615 \times \text{гематокрит} - 0,0996917 \times \text{тромбиновое время} - 0,00644223 \times \text{АЧТВ} + 0,499414 \times \text{ЛПНП} - 0,1693 \times \text{ЛПВП} - 0,0554294 \times \text{холестерин} - 0,00917364 \times pO_2 - 0,019728 \times pCO_2 + 0,0603804 \times \text{натрий} - 0,268636 \times \text{калий} + 0,014239 \times \text{общий белок} + 0,0113382 \times \text{альбумин} + 0,0462768 \times \text{мочевина} + 0,00339843 \times \text{креатинин} + 0,00355935 \times \text{АЛТ} - 0,0038251 \times \text{АСТ} - 0,00096406 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G)

$K_{5G/4G} = 1,14581 + 0,0229907 \times \text{глюкоза} + 0,00279326 \times \text{протромбин} - 0,239429 \times \text{фибриноген} - 0,0306146 \times \text{гематокрит} - 0,106524 \times \text{тромбиновое время} + 0,0102875 \times \text{АЧТВ} + 0,120738 \times \text{ЛПНП} - 0,0977778 \times \text{ЛПВП} + 0,0296637 \times \text{холестерин} - 0,0134314 \times pO_2 - 0,00407304 \times pCO_2 + 0,0327585 \times \text{натрий} - 0,147839 \times \text{калий} - 0,00538514 \times \text{общий белок} + 0,000647457 \times \text{альбумин} - 0,0102261 \times \text{мочевина} - 0,00750971 \times \text{креатинин} + 0,000586923 \times \text{АЛТ} - 0,00276131 \times \text{АСТ} + 0,000682013 \times \text{билирубин}$

### Прогноз наличия мутаций на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b)

$K_{HPA1-1a/1b} = 7,68421 - 0,0000309461 \times \text{глюкоза} - 0,0268485 \times \text{протромбин} + 0,211501 \times \text{фибриноген} - 0,0223453 \times \text{гематокрит} - 0,49268 \times \text{тромбиновое время} + 0,0152157 \times \text{АЧТВ} + 0,160376 \times \text{ЛПНП} - 0,337637 \times \text{ЛПВП} + 0,048161 \times$

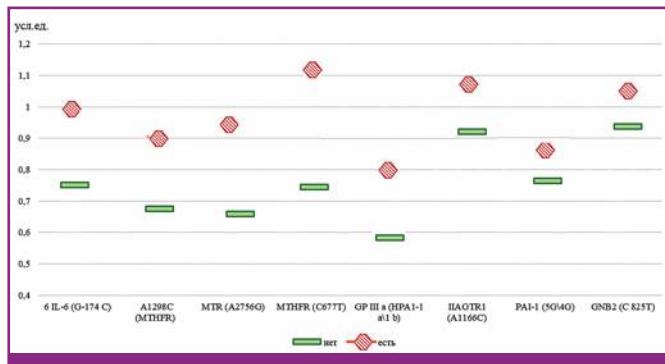


Рис. 1. Коэффициенты прогнозирования наличия мутаций в исследуемых генах [составлено авторами] / Coefficients for predicting the presence of mutations in the studied genes [compiled by the authors]

Таблица 1

Величины коэффициентов, полученных при помощи рассчитанных нами уравнений [таблица составлена авторами] / The coefficients values obtained by means of the calculated equations [table compiled by the authors]

Наименование гена	Нет мутаций	Есть мутации	Величина коэффициента достоверности различий
Ген интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C)	$0,74 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,03$	# $7,15 \times E-09$
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)	$0,69 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,03$	# $7,78 \times E-09$
Ген метионинсинтазы – MTR (A2756G)	$0,67 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$	# $3,81 \times E-13$
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)	$0,75 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,03$	# $8,97 \times E-17$
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b)	$0,57 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,04$	# $1,83 \times E-05$
Ген рецептора ангиотензина II – AGTR1 (A1166C)	$0,91 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,03$	# $0,000262$
Ген ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (5G/4G)	$0,76 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,02$	# $0,008378$
Ген G-белка бета-2 – GNB2 (C825T)	$0,92 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,02$	# $1,12 \times E-06$

Примечание. Знаком # отмечены статистически значимые различия на уровне 99% вероятности ( $p < 0,01$ ).

холестерин –  $0,00532146 \times pO_2 + 0,0116484 \times pCO_2 + 0,00846268 \times$  натрий –  $0,25924 \times$  калий +  $0,0160398 \times$  общий белок +  $0,0291809 \times$  альбумин +  $0,0403137 \times$  мочевина –  $0,00105605 \times$  креатинин +  $0,00262305 \times$  АЛТ –  $0,00403982 \times$  АСТ +  $0,0399616 \times$  билирубин

Далее на обучающей выборке рассчитаны параметры описательной статистики для обследованных без мутаций в определенном гене и имевших гетерозиготную или гомозиготную мутацию. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Из данных таблицы следует, что величины коэффициентов, полученных при помощи рассчитанных нами уравнений, статистически значимо отличаются у обследованных без генетических нарушений и тех, у кого при генетическом исследовании выявлены нарушения последовательности аллелей.

Дополнительные вычисления, выполненные по результатам обследования новых пациентов, включенных в контрольную группу, подтвердили правильность результатов, полученных с использованием разработанных уравнений прогнозирования.

Таким образом, можно составить следующие рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу.

Если величина коэффициента равна или менее для интерлейкина-6 – ИЛ-6 (*G-174C*) 0,74 условных единиц ( усл. ед.), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*A1298C*) 0,69 усл. ед., метионинсинтазы – MTR (*A2756G*) 0,67 усл. ед., метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*) 0,75 усл. ед., тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (*HPA1-1a/1b*) 0,57 усл. ед., рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*) 0,91 усл. ед., ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (*5G/4G*) 0,76, у пациента нет мутаций в соответствующих генах.

Если величины коэффициентов больше 0,99; 0,9; 0,95; 1,13; 0,8; 1,09; 0,87; 1,05 усл. ед. соответственно, речь идет о гетеро- или гомозиготной мутации.

Если величины коэффициентов лежат в диапазоне между первым и вторым вариантом, требуются дополнительные исследования для уточнения наличия мутаций.

Модель разработана для прогнозирования возможного наличия генетической тромбофилии.

Разработана модель множественной линейной регрессии для описания взаимосвязи между аллелями конкретного гена и 22 независимыми переменными.

### Клинический пример № 1

Пациент У., 38 лет.

Жалобы на головокружение, ощущение тумана в голове.

**Анамнез заболевания.** Два месяца назад перенес новую коронавирусную инфекцию (НКИ), вызванную *Sars-CoV-2*, после чего стал отмечать повышение АД до 110/220 мм рт. ст. Лечился в поликлинике в дневном стационаре, после капельницы почувствовал себя плохо, но самостоятельно поехал домой, в лифте дома потерял сознание, вызвана скорая помощь, доставлен в неврологическое отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения БСМП № 1 с АД 80/40 мм рт. ст.

**Анамнез жизни.** Гипертоническая болезнь (ГБ) – препараты постоянно не принимает.

**В неврологическом статусе** – в сознании. Зрачки D = S. Фотореакции живые. Менингеальных знаков нет. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Глубокие

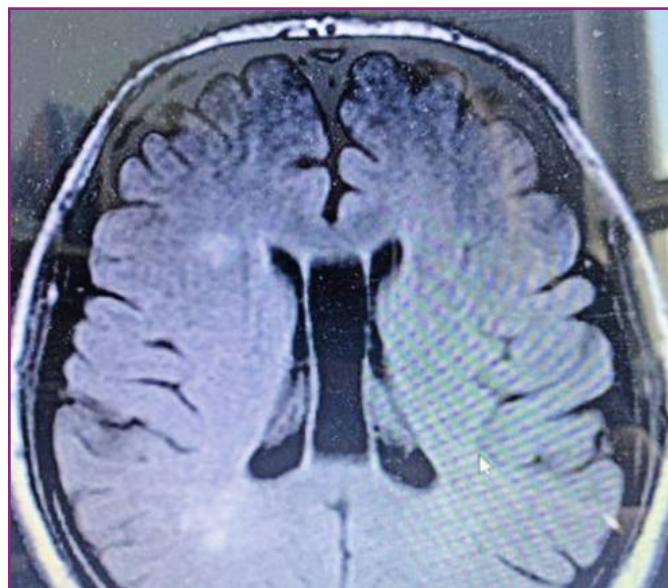


Рис. 2. МРТ-грамма головного мозга пациента У.  
[предоставлено авторами] / Brain MRI-gram of patient U.  
[provided by the authors]



Рис. 3. Данные чреспищеводной эхокардиографии  
пациента У. [предоставлено авторами] / Transesophageal echocardiography data of patient U. [provided by the authors]

рефлексы с рук D = S. Поза Ромберга – выраженное пошатывание. Координаторные пробы с выраженной атаксией. Чувствительность – без патологии. Парезов нет.

**МРТ головного мозга** – картина множественных мелких очагов ишемии супратенториального белого вещества обеих гемисфер (сигнальные характеристики соответствуют ранней подострой стадии ОНМК) на фоне множественных мелкоочаговых изменений белого вещества головного мозга сосудистого характера (микроангиопатии) (рис. 2).

**Чреспищеводная эхокардиография** – на дне ушка лоцируется поперечная трабекула. В средней трети ушка левого предсердия лоцируется овальный тромб средней эхогенности размером 1,1 × 0,84 см (рис. 3).

**Ультразвуковая допплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА)** – признаки стенозирующего атеросклероза БЦА. Стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) – устья БЦА 40-45%, стеноза левой ОСА – устья ВЦА 30-35% (в диа-

метре). Кровоток по ОСА, БЦА, наружной сонной артерии (НСА) достаточный, без асимметрии. Извитость позвоночных артерий на уровне С3, С4-С6 – 1 сегмент с достаточным неустойчивым кровотоком. Сужение диаметра левой и правой позвоночной артерии. Диаметр справа – 2,7 мм, слева – 2 мм. В интракраниальном отделе каротидных бассейнов – тенденция к ангиоспазму в средних мозговых артериях.

**Общий анализ крови:** гемоглобин (Hb) – 149 г/л, эритроциты (эр. –  $5,13 \times 10^{12}/\text{л}$ , цветовой показатель (ЦП) – 0,90, лейкоциты (л.) –  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ , скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 16 мм/час, палочкоядерные лейкоциты (п/я) – 12%, сегментоядерные (с/я) – 59%, лимфоциты (лф) – 25%, моноциты (мн) – 4%.

**Общий анализ мочи:** прозрачность – прозрачная, цвет – соломенно-желтая, удельный вес – 1017, реакция – кислая, лейкоциты – 4-5, эпителий плоский – единичные клетки в поле зрения.

**Биохимические показатели крови:** глюкоза – 4,63 ммоль/л, мочевина – 4,93 ммоль/л, креатинин – 0,095 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 30,2 ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) – 17 ед/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, общий белок – 55 г/л, холестерин – 4,89 ммоль/л, липопroteины высокой плотности (ЛПВП) – 0,91, липопroteины низкой плотности (ЛПНП) – 2,96, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 26 сек, протромбиновый индекс – 97%, фибриноген – 2,9 г/л, калий – 3,69, натрий – 133, рН – 7,346.

Гомоцистеин – 11,87 мкмоль/л.

**ЭКГ:** синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 63 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) смешена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Далее мы применили разработанную модель на примере биохимических анализов пациента У.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*) составил 0,2. Согласно табл. 1 предполагаемой патологии нет.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена G-белка бета-2 – GNB2 (*C825T*) равнялся 1,8. Согласно табл. 1 предполагается наличие мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (*G-174C*) составил 2,15. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метионинсинтазы – MTR (*A2756G*) был равен 0,95. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*A1298C*) составил 1,06. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*) оказался равным 2,084. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (*5G/4G*) составил 1,002. Есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (*HPA1-1a/1b*) – 1,002. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Пациенту проведен анализ ДНК на наличие генетической предрасположенности на уровне генов, контролирующих уро-

Таблица 2  
Анализ ДНК пациента У. [таблица составлена авторами] / DNA analysis of patient U. [table compiled by the authors]

Гены	Генотип	Эффект
Ген рецептора ангиотензина II – AGTR1 ( <i>A1166C</i> )	A/C	Повышенный уровень продукции рецептора, гипертензия
Ген G-белка бета-3 – GNB3 ( <i>C825T</i> )	C/T	Повышенная активность белка, повышение систолического АД в ночное время
Ген интерлейкина-6 – ИЛ-6 ( <i>G-174C</i> )	C/C	Сниженная экспрессия гена
Ген метионинсинтазы – MTR ( <i>A2756G</i> )	G/G	Снижение активности фермента и активации метионинсинтазы, гипергомоцистеинемия
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR ( <i>A1298C</i> )	C/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR ( <i>C677T</i> )	A/A	Норма
Ген ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) – PAI-1 ( <i>5G/4G</i> )	4G/4G	Повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa ( <i>HPA1-1a/1b</i> )	C/C	Агрегационная способность тромбоцитов высокая

Таблица 3  
Анализ крови пациента У. на наличие антифосфолипидного синдрома [таблица составлена авторами] / Blood test of patient U. to reveal the presence of antiphospholipid syndrome [table compiled by the authors]

Показатель	Результат	Норма
С-реактивный белок	33 мг/л	0-5 мг/л
Антитела (AT) IgG к кардиолипину	48,52 GPL-Ед/мл	0-11,9 GPL-Ед/мл
AT IgM к кардиолипину	20,31 MPL-Ед/мл	0-11,9 MPL-Ед/мл
AT IgA к кардиолипину	2, 58 APL-Ед/мл	0-11,9 APL-Ед/мл
AT IgG+A+M к бета-2-гликопротеину 1	56,67 отн. Ед/мл	0-19,9 отн. Ед/мл
AT IgG к нативной (двусpirальной) ДНК	1,6 МЕ/мл	0-20 МЕ/мл
AT IgG и IgM к PS-PT-комплексу – протромбину и ассоциированному с ним фосфолипиду (фосфатидилсерину)	7,03 отн. Ед/мл	< 16
Ревматоидный фактор	< 20 МЕд/мл	< 30 МЕд/мл

вень гомоцистеина, АД, иммунный ответ, систему гемостаза (табл. 2). Патологические аллели выделены серым цветом.

При сравнении истинного анализа ДНК и данных математической модели на уровне одного гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*) отсутствует совпадение результатов. На уровне всех остальных генов – полное совпадение.

Пациенту проведен анализ на наличие АФС для выявления причины инсульта (табл. 3).

Диагноз: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемический инсульт в правой и левой средних мозговых артериях, неуточненный подтип с формированием множественных очагов ишемии в обеих гемисферах. Патологическая извитость БЦА с двух сторон. ГБ 3. Риск 4. Тромб ушка левого предсердия. АФС. Реконвалесцент НКИ COVID-19.

Пациенту даны рекомендации по вторичной профилактике ИИ, в удовлетворительном состоянии выписан домой.

### **Клинический пример № 2**

Пациент К., 31 год, доставлен скорой помощью в БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» с жалобами на нарушение речи, слабость и неловкость в правой руке.

**Анамнез заболевания:** заболел остро, около 12:00, когда внезапно нарушилась речь, «отнялась» правая рука. За медицинской помощью не обращался. На следующий день речь несколько улучшилась, но не полностью. Родственники вызвали скорую помощь. Доставлен в приемное отделение ГКБСМП № 1, осмотрен неврологом, кардиологом, проведены КТ головного мозга и электрокардиография (ЭКГ). Диагностированы ишемический инсульт в левой височно-теменной области и острый инфаркт миокарда. Пациент госпитализирован в реанимационное отделение.

**Анамнез жизни:** неработающий. У родителей ОНМК и инфарктов не было. ОНМК, черепно-мозговую травму и сахарный диабет отрицают.

**В неврологическом статусе:** уровень бодрствования – ясное сознание. Зрачки D = S, реакция на свет живая. Менингеальных знаков нет. Речь – моторная афазия. Сглажена правая носогубная складка. Нистагма нет. Глотание не нарушено. Девиация языка вправо. Глубокие рефлексы D > S. Правосторонний монопарез руки – 3 балла. Рефлекс Бабинского положительный справа. Функции тазовых органов не нарушены. Исследование в позе Ромберга не проводилось. Координаторные пробы – с атаксией справа.

По шкале NICHSS – 16 баллов.

**Диагноз:** ЦВБ, ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (кардиоэмболический подтип).



Рис. 4. КТ головного мозга пациента К. [предоставлено авторами] / Brain CT of patient K. [provided by the authors]

Таблица 4  
Анализ ДНК пациента К. [таблица составлена авторами] /  
DNA analysis of patient K. [table compiled by the authors]

Гены	Генотип	Эффект
Ген рецептора ангиотензина II – AGTR1 (A1166C)	A/C	Повышенный уровень продукции рецептора, гипертензия
Ген G-белка бета-3 – GNB3 (C825T)	C/T	Повышенная активность белка, повышение систолического АД в ночное время
Ген интерлейкина-6 – IL-6 (G-174C)	C/C	Сниженная экспрессия гена
Ген метионинсинтазы – MTR (A2756G)	G/G	Снижение активности фермента и активации метионинсинтазы, гипергомоцистеинемия
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)	C/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)	T/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (5G/4G)	4G/4G	Повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP IIIa (HPA1-1a/1b)	C/C	Агрегационная способность тромбоцитов высокая

**Заключение кардиолога:** ишемическая болезнь сердца, острый трансмуральный переднеперегородочный верхушечный инфаркт миокарда. Хроническая сердечная недостаточность I. Функциональный класс II.

**Данные дополнительных исследований:**

**Общий анализ крови:** Hb – 150 г/л, эр. –  $5,01 \times 10^{12}$ /л, л. – 7  $\times 10^9$ /л, п/я – 2%, с/я – 60%, лимфоциты – 27%, моноциты – 10%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 15 мм/час, ЦП – 0,90.

**Биохимический анализ крови:** гомоцистеин – 15 ммоль/л, глюкоза – 5,9 ммоль/л, мочевина – 3,0 ммоль/л, креатинин – 0,066 ммоль/л, амилаза – 5,3 ед/л, АСТ – 35, АЛТ – 29, билирубин – 10 мкмоль/л, общий белок – 63 г/л, АЧТВ – 31 с; протромбин – 94%, фибриноген – 2,6 г/л, гематокрит – 52%, протромбиновое время – 15 с, холестерин – 8,0 ммоль/л, альбумин – 41 г/л, международное нормализованное отношение – 1,08. ЛПНП – 4,7 ммоль/л, ЛПВП – 1,5 ммоль/л, калий – 3,3 ммоль/л, натрий – 137 ммоль/л,  $pO_2$  – 16,  $pCO_2$  – 47.

**Общий анализ мочи:** слабомутная, соломенно-желтая, кислая, относительная плотность – 1021, белок – 0,066 г/л, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эпителий плоский – умеренно.

**ЭКГ:** полости сердца не расширены. Гипоакинезия верхушечной, передне-перегородочной областей левого желудочка. Сократимость миокарда левого желудочка снижена, фракция выброса – 46%. Уплотнение створок аортального и митрального клапана I степени, недостаточность триkuspidального клапана I степени. Уплотнение аорты.

**КТ головного мозга:** картина ишемического инсульта в левой височно-теменной области – участок гиподенсной структуры 35 × 28 мм и плотностью 23 ед. н. (рис. 4).

**ЭКГ:** ритм синусовый. ЭОС не отклонена. Крупноочаговые изменения передне-перегородочной области.

**УЗДГБЦА:** комплекс «интима – медиа» общих сонных артерий справа и слева – 0,8 мм. Малый диаметр левой позвоночной артерии, с высоким вхождением в костный канал на уровне С5 и компенсаторным усилением кровенаполнением по всем сегментам. Визуализация правой позвоночной артерии затруднена (отлоцирована секторным датчиком), скорость кровотока в 2-м и 3-м сегментах снижена. Кровоток неустойчив на фоне неровного хода артерии в костном канале. В интракраниальном отделе каротидных бассейнов визуализация затруднена.

В ходе проведенного лечения состояние пациента улучшилось, выписан в удовлетворительном состоянии.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена рецептора ангиотензина II – AGTR1 (*A1166C*) равен 0,6. Согласно табл. 1 вероятность предполагаемой патологии существует. Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена G-белка бета-2 – GNB2 (*C825T*) составил 1,9. Согласно табл. 1 предполагается наличие мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (*G-174C*) – 4,05. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метионинсинтазы – MTR (*A2756G*) составил 0,4. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*A1298C*) равен 1,06. Согласно табл. 1 существует вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентрагидрофолатредуктазы – MTHFR (*C677T*) составил 1,58. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (*5G/4G*) был 1,39. Есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (*HPA1-1a/1b*) равнялся 1,39. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Пациенту проведен анализ ДНК (табл. 4). Патологические аллели выделены серым цветом.

При сопоставлении результатов анализа ДНК и данных математической модели получено полное совпадение данных.

На представленных клинических примерах можно показать, что разработанная модель имеет высокую точность.

## Обсуждение

По данным китайских исследователей, в моделях прогнозирования используется шкала генетического риска (GRS) для оценки влияния генетически значимых факторов. Для GRS применяется пять методов: оценка генетического риска простым подсчетом (SC-GRS), оценка генетического риска, взвешенная по отношению шансов (QR-GRS), оценка генетического риска прямой логистической регрессии (DL-GRS), оценка полигенного генетического риска (PG-GRS) и оценка генетического риска, взвешенная по дисперсии (EV-GRS) [10].

Исследования, проведенные в Швейцарии, предоставляют информацию о разработке клинических моделей GRS для оценки риска венозной тромбоэмболии, тромбофилии. Шкала GRS может быть использована для надежного про-

гнозирования риска венозной тромбоэмболии, несмотря на различие в частотах аллелей между популяциями [11].

Ученые из Испании разработали правило клинического прогнозирования тромбоза у госпитализированных пациентов с НКИ, вызванной *SARS-CoV-2*. Для построения модели, предсказывающей тромбоз, был выполнен анализ различных логистических регрессионных моделей, включая демографические данные, ранее существовавшие состояния и анализы крови, собранные в течение первых 24 часов госпитализации. После построения модели была разработана система оценки для стратификации риска тромбоза (TRIPOD). Модель показала, что возраст, пол, уровни D-димера, лейкоцитов и ИЛ-6, собранные при поступлении, и уровни С-реактивного белка, собранные в течение первых 24 часов госпитализации, помогают предсказать тромбоз с точностью 77% [12].

Исследование, проведенное В. И. Ершовым и посвященное прогнозированию исходов ИИ, заслуживает особого внимания среди отечественных работ. Подробно раскрыта тема алгоритма диагностики патогенетических подтипов инсульта в работе «Математическое моделирование остройшего периода ишемического инсульта».

Благодаря работе данного алгоритма была выявлена прямая связь между скоростью изменения тяжести ИИ, и исходом в ближайший месяц. Данный результат позволил специалистам вносить корректировки непосредственно в тактику лечения больных. Отличительной чертой предлагаемой прогностической модели было использование метода линейной регрессии, что позволило модели достичь высоких результатов [13].

Использование математической модели, основанное на искусственном моделировании функций головного мозга методами программной классификации реальных ситуаций так называемой нейронной сети, является перспективным решением. В системе нейронной сети используются различные методы построения. Наиболее популярными являются метод опорных векторов, метод деревьев решений и метод «ближайшего соседа». Кроме того, зачастую основу системы могут составлять базовые методы статистического анализа данных, такие как линейная регрессия, а также методы кластерного и корреляционного анализа. В последнее время большую популярность начали набирать два других метода – поиска ассоциативных правил и генетических алгоритмов [14, 15].

Разработанная нами модель предполагаемой тромбофилии имеет высокую точность. С ее помощью можно составить рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу.

Полученные результаты внедрены в работу неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения и первичного неврологического отделения БУЗ ВО ВГКБСМП № 1 г. Воронежа. Программа для расчета уравнений встроена в электронную медицинскую карту.

Первоначальная оценка пациентов с ИИ может сыграть фундаментальную роль в раннем выявлении факторов, прогностически влияющих на возникновение заболевания. Разработанная программа может быть эффективным инструментом в принятии клинических решений для госпитализированной популяции ИИ. ■

## Актуальная тема

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

1. Оганов Р. Г. Терапевтический архив. 2004; 6 (76): 22-24.  
[Oganov R. G. Therapeutic archive. 2004. 2004; 6 (76): 22-24. (In Russ.)]
2. Meschia J. F. New Information on the Genetics of Stroke. CurrNeurolNeurosci Rep. 2011; 11 (1): 35-41.
3. Hart R. G., Diener H. C., Connolly S. J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. Lancet Neurol. 2014; 13 (10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8.  
PMID: 25231516.
4. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Патрушева Н. Л. и др. Полиморфизм генов 5,10-метиленететрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. Клиническая медицина. 2012; 3: 37-40.  
[Dobrynya L. A., Kalashnikova L. A., Patrusheva N. L., etc. Polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin, and blood clotting factor V genes in young patients with ischemic stroke. Clinical medicine. 2012. 2012; 3: 37-40. (In Russ.)]
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb. Diath. Haemorrh. 1965; 13: 516-530. PMID: 14347873.
6. Шишкова В. Н., Адашева Т. В., Ременик А. Ю., Валеява В. Н., Шкловский В. М. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (2): 4-11. https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.  
[Shishkova V. N., Adasheva T. V., Remennik A. Yu., Valyaeva V. N., Shklovsky V. M. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular genetic markers in the development of the first ischemic stroke. Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov. 2018; 118 (2): 4-11. (In Russ.)  
https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.]
7. Khanr S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal. 2006; 4: 15. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15.
8. Negrini S. et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin. Exp. Med. 2017; 3 (17): 257–267.
9. Erkan D. et al. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights. Springer-Verlag GmbH, 2017. 371 p.
10. Wang C., Dai J., Sun Y., Xie L., Pan L., Hu Z., Shen H. [Genetic risk score: principle, methods and application]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2015; 36 (10): 1062-1064. Chinese. PMID: 26837344.
11. Salas E., Farm M., Pich S., Onelöv L., Guillen K., Ortega I., Antovic J. P., Soria J. M. Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. TH Open. 2021; 5 (3): e303-e311. DOI: 10.1055/s-0041-1729626.  
PMID: 34263111; PMCID: PMC8266419.
12. Ramírez Cervantes K. L., Mora E., Campillo Morales S., Huerta Álvarez C., Marcos Neira P., Nanwani Nanwani K. L., Serrano Lázaro A., Silva Obregón J. A., Quintana Díaz M. A Clinical Prediction Rule for Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients: Step 1 Results of the Thromcco Study. J Clin Med. 2023; 12 (4): 1253. DOI: 10.3390/jcm12041253. PMID: 36835788; PMCID: PMC9966844.
13. Дворжак В. С., Шулаев А. В., Вансовская Е. А. Опыт использования нейронных сетей для прогнозирования исходов ишемического инсульта. Обзор литературы. Здоровье населения и среда обитания. 2021; 7 (29): 82-85. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-82-85>.  
[Dvorzhak V. S., Shulaev A. V., Ivanovskaya E. A. The experience of using neural networks to predict the outcomes of ischemic stroke. Literature review. Population health and habitat. 2021; 7 (29): 82-85. (In Russ.)  
DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-82-85>.]
14. Murray N. M., Unberath M., Hager G. D., Hui F. K. Artificial intelligence to diagnose ischemic stroke and identify large vessel occlusions: a systematic review. J Neurointerv Surg. 2020; 12 (2): 156-164.  
DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015135.
15. Soun J. E., Chow D. S., Nagamine M., et al. Artificial intelligence and acute stroke imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2021; 42 (1): 2-11.  
DOI: 10.3174/ajnr.A6883.

### Сведения об авторах:

Дутова Татьяна Ивановна, невролог неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; Dutova80@mail.ru

Банин Игорь Николаевич, к.м.н., главный врач Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; banin\_igor@mail.ru

Ермоленко Наталия Александровна, д.м.н., член правления Российской противоэpileптической лиги, федеральный эксперт по специальности «неврология», федеральный эксперт в области диагностики и лечения эпилепсии, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ermola@bk.ru

### Information about the authors:

Tatyana I. Dutova, neurologist of the neurological department for patients with cerebrovascular accident at the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; Dutova80@mail.ru

Igor N. Banin, MD, chief physician of the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; banin\_igor@mail.ru

Nataliya A. Ermolenko, Dr. of Sci. (Med.), Member of the Board of the Russian Antiepileptic League, federal expert in the specialty "neurology", federal expert in the field of diagnosis and treatment of epilepsy, Vice President of the Association of Epileptologists and Patients (Russian division of the International Bureau for Epilepsy), Head of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, Russia, 394622; ermola@bk.ru

Поступила/Received 29.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 02.10.2023

Принята в печать/Accepted 10.10.2023



# Сложности ведения пациента с острым коронарным синдромом, клинический случай

А. А. Брюзгина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9337-7995, grobinylove@mail.ru

К. К. Холматова<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-5240-6470, kkhomatova@mail.ru

А. А. Папко<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-7262-6641, antemin@yandex.ru

М. Ю. Ишекова<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0003-3864-383X4, m.ishekova@yandex.ru

<sup>1</sup> Государственное учреждение здравоохранения Поликлиника № 4; 400001, Россия, Волгоград, ул. Академическая, 14

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич; 163001, Россия, Архангельск, ул. Суворова, 1

## Резюме

Острый коронарный синдром отличается быстрым развитием патологического процесса и высокой вероятностью возникновения опасных для жизни осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и кардиогенного шока. Сочетание инвазивных методов и комбинации антитромбоцитарных препаратов в настоящее время является неотъемлемой частью лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Именно достижения в области медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств способствовали повышению показателей выживаемости среди пациентов с острым коронарным синдромом. Однако применение антитромбоцитарной терапии (особенно в комбинации с различными препаратами) сопряжено с рядом осложнений, прежде всего кровотечениями. Лечение больных с тяжелым кровотечением включает деэскалацию или отмену антитромбоцитарных препаратов и переливание крови, однако такие действия опасны высокой вероятностью тромбоза стента. Представлен клинический случай, иллюстрирующий объективную сложность подбора антитромбоцитарной терапии у больных в таких случаях. Освещены проблемные вопросы, возникающие при назначении антитромбоцитарной терапии у пациента с острым коронарным синдромом, осложнившимся желудочно-кишечным кровотечением на фоне антитромбоцитарной терапии, ранним тромбозом стента после отмены антитромбоцитарной терапии и развитием кардиогенного шока. Рассматриваются частные вопросы определения тактики ведения, которые находятся за рамками существующих клинических рекомендаций. Отмечено, что отсутствие четких клинических рекомендаций для частных случаев ведения пациентов с острым коронарным синдромом при сочетании геморрагических и тромботических осложнений вызывает трудности в отношении выбора тактики. В связи с отсутствием данных доказательной медицины в отношении терапии кардиогенного шока до сих пор существует ряд вопросов, связанных с выбором оптимальной тактики инотропной, вазопрессорной терапии, а также других аспектов патогенетического лечения, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоз стента, кардиогенный шок.

**Для цитирования:** Брюзгина А. А., Холматова К. К., Папко А. А., Ишекова М. Ю. Сложности ведения пациента с острым коронарным синдромом, клинический случай. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 97-103. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.015>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Difficulties in managing a patient with acute coronary syndrome, the clinical case

Alyona A. Bruzgina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9337-7995, grobinylove@mail.ru

Kamila K. Kholmatova<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-5240-6470, kkhomatova@mail.ru

Andrei A. Papko<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-7262-6641, antemin@yandex.ru

Margarita Yu. Ishekova<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0003-3864-383X4, m.ishekova@yandex.ru

<sup>1</sup> State Health Institution Polyclinic No. 4; 14 Akademicheskaya str., Volgograd, 400001, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitskiy Avenue, Arkhangelsk, 163000, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia

### Abstract

Acute coronary syndrome is characterized by rapid development of the pathological process and a high probability of life-threatening complications, primarily myocardial infarction and cardiogenic shock. The combination of invasive methods and different schemes of antithrombotic therapy is currently an integral part of the treatment of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. The achievements in the field of drug therapy and interventional methods contributed to an increase in survival rates among patients with acute coronary syndrome. However, the use of AT, especially in case of combination of different medications, is associated with a number of complications, primarily bleeding. Treatment of patients with severe bleeding includes de-escalation or withdrawal of antiplatelet drugs and blood transfusion, but such actions are associated with high probability of stent thrombosis. Presented clinical case illustrates the objective complexity of antithrombotic therapy selecting in such patients. We highlight the issues arising during the use of antithrombotic therapy in the patient with acute coronary syndrome, complicated by gastrointestinal bleeding, early stent thrombosis after AT withdrawal and the development of cardiogenic shock. Particular issues of patient management beyond the scope of existing clinical guidelines are considered. It was noted that the lack of clear clinical guidelines for particular cases of managing patients with acute coronary syndrome with a combination of hemorrhagic and thrombotic complications causes difficulties in choosing tactics. Due to the lack of evidence-based medicine data regarding the treatment of cardiogenic shock, there are still a number of questions related to the choice of optimal tactics for inotropic, vasopressor therapy, as well as other aspects of pathogenetic treatment, which requires further research in this area.

**Keywords:** acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, gastrointestinal bleeding, stent thrombosis, cardiogenic shock.

**For citation:** Bruzgina A. A., Kholmatova K. K., Papko A. A., Ishekova M. Yu. Difficulties in managing a patient with acute coronary syndrome, the clinical case. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 97-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.015>

**Conflict of interests.** Not declared.

Однако известно, что в структуре причин смерти населения индустриальных стран преобладают заболевания системы кровообращения. Значительная часть этих смертей происходит в период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), клинические варианты которого объединяют термином «острый коронарный синдром» (ОКС).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в сочетании с инвазивными методами ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (OKCnST) в настоящее время является неотъемлемой частью лечения. В соответствии с последними клиническими рекомендациями по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) от 2020 г., ДАТТ показана в течение одного года после ОКС всем больным независимо от метода реваскуляризации [2]. Парентеральные антикоагулянты используются до момента реваскуляризации, во время вмешательства, а также в некоторых случаях в раннем послеоперационном периоде. Блокаторы гликопротеиновых рецепторов применяются дополнительно при большом объеме тромба, медленном кровотоке или его отсутствии, а также при других осложнениях, ассоциированных с тромбозом, по данным коронарной ангиографии (КАГ) [2, 8].

Ацетилсалациловая кислота (ACK) остается основой антитромбоцитарной терапии (ATT) больных с ОКС независимо от клинической ситуации (изменения сегмента ST) и стратегии ведения пациентов (консервативное лечение, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование)

[3, 4]. Применение низкой дозы ACK (75–160 мг против 300–325 мг) ассоциировалось с уменьшением частоты больших желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (0,2% против 0,4%;  $p = 0,04$ ) [5].

По сравнению с монотерапией ACK ДАТТ обеспечивает значительное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов ОКС независимо от стратегии лечения [6, 7].

В качестве дополнения к ЧКВ ингибирование гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов приводит к значительному снижению ранних ишемических событий, которое сохраняется в течение 12 месяцев наблюдения. Большое количество проведенных исследований послужило поводом для внесения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК класс IIa, уровень С) у пациентов с ОИМпST при первичном ЧКВ для процедур спасения, признаках «no-reflow» или тромботических осложнениях [8]. В российских рекомендациях по лечению пациентов с ИМпST предлагается использовать данные препараты при ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномены «slow-reflow» или «no-reflow»; ЕОК класс IIa, уровень С; УУР С, УДД 5) [2].

Известно, что кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относится к тяжелым осложнениям ATT и сопровождается высокой частотой развития осложнений и смертностью. По результатам регистрационного исследования CRUSADE

частота кровотечений при ОКС без подъема сегмента ST может варьировать от 3,1% до 19,5% [9]. В исследовании ACTION Registry-GWTG частота больших кровотечений в общей группе больных с ОКС составила 10,8% [10]. Использование риск-шкал позволяет спрогнозировать вероятность кровотечения у пациентов с ОКС, но, к сожалению, существующие шкалы риска геморрагических осложнений не всегда соответствуют предъявляемым к ним требованиям и подходят не для всех типов ОКС [11].

Лечение больных с тяжелым кровотечением включает деэскалацию или отмену антитромбоцитарных препаратов и переливание крови. Принятие таких мер может быть необходимым, но сопровождается существенным увеличением риска развития повторной ишемии и тромбоза стента.

При высоком риске кровотечения возможна отмена ингибитора P2Y12-рецепторов через шесть месяцев. После имплантации больным с ОКС биорезортируемых стентов ДАТТ следует применять минимум 12 месяцев. Если после ИМ пациенты переносят ДАТТ без геморрагических осложнений, при высоком ишемическом риске через один год возможно продолжение ДАТТ с использованием тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки), который в такой ситуации предпочтительнее клопидогрела или праксугрела [12].

Действенным способом снижения высокого риска желудочно-кишечных осложнений, обусловленного антитромбоцитарными препаратами, может служить дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

У пациентов с ИБС, получающих ДАТТ аспирином и клопидогрелом, профилактическое назначение ИПП приводит к уменьшению частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Такие результаты были получены в ходе крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования COGENT с участием 3761 пациента, нуждавшегося в длительной ДАТТ (перенесшего ОКС или коронарное стентирование) [13].

Несмотря на усовершенствование технологий стентирования, а также использование оптимальных режимов АТТ, развитие тромбоза стента является нередкой ситуацией и может привести к катастрофическим последствиям для больного. Послеоперационные осложнения возникают несколько реже интраоперационных (17% против 24,6%), в том числе в 4,1% случаев имеют место ранние послеоперационные осложнения в виде тромбоза коронарного стента, в 95,9% – поздние послеоперационные осложнения в виде рестеноза в коронарном стенте [14].

Внутригоспитальная летальность у пациентов с развивающимся тромбозом стента составляет 5–10%, а 30-дневная – 10–25% [15].

К настоящему моменту выполнено достаточно большое количество исследований, оценивавших влияние различных факторов на частоту развития тромбоза стента – индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, личный и семейный анамнез, сопутствующая патология), анатомических, ангиографических параметров, сопутствующей медикаментозной терапии, характеристик самих стентов и мест их имплантации. По результатам этих исследований были созданы шкалы оценки риска развития тромбоза стента у пациентов, перенесших ЧКВ и стентирование коронарных артерий. У пациентов с ОКСпСТ могут быть использованы шкалы ST, RISK-PCI, PARIS [15].

Кардиогенный шок (КШ) – редкое осложнение ИМ, уровень смертности при котором колеблется от 50% до 80%. С началом реперфузионной эры была отмечена тенденция к снижению частоты развития этого грозного осложнения ИМ (43%), однако летальность вследствие КШ остается высокой [16].

Для прогнозирования развития КШ в стационаре у пациентов с ОИМпСТ, получавших первичное ЧКВ, предложена шкала ORBI, которая включает 11 переменных и позволяет классифицировать пациентов по четырем категориям риска: низкий (0–7), низкий-про-

межуточный (8–10), средний-высокий (11–12) и высокий ( $\geq 13$ ) [17].

Ранняя стратификация риска у пациентов является критически важной клинической задачей, которая остается сложной в острой ситуации. Учитывая отсутствие в настоящее время единой валидированной шкалы оценки рисков, в нашей локальной практике используется шкала «IABP-SHOCK II», разработанная в рамках одноименного исследования. Показатель риска IABP-SHOCK II может помочь стратифицировать пациентов в соответствии с их риском краткосрочной смертности и облегчить принятие клинических решений. В качестве параметров оценки используется шесть переменных, предикторов 30-дневной смертности. Один или два балла присваиваются каждой переменной и позволяют определить три категории риска: низкий (от 0 до 2), средний (3 или 4) и высокий (от 5 до 9) [18].

Представляем клинический случай, иллюстрирующий сложность подбора АТТ у пациента с ОКС, осложнившимся ЖКК на фоне АТТ и ранним тромбозом стента при отмене антикоагулянтов в связи с развитием кровотечения.

Мужчина 62 лет поступил 26.08 в 9 часов утра по экстренным показаниям в кардиореанимацию Первой городской клинической больницы имени Е. Е. Волосевич Архангельска с диагнозом ОКСпСТ. Жалобы на боли за грудиной с 8 часов 30 минут, с иррадиацией в левую руку. По электрокардиограмме (ЭКГ) на момент поступления – синусовый ритм, правильный. Подъем сегмента ST V1-V5 до 3 мм, реципрокная депрессия II, III, aVF. Атриовентрикулярная (AV) блокада I степени (рис. 1).

При осмотре – состояние средней степени тяжести. Рост 176 см, вес 110 кг, индекс массы тела – 35,51 кг/м<sup>2</sup>. Сознание ясное. Кожа чистая, обычной влажности. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в мин. Артериальное давление (АД) – 130/82 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, акцент II тона на аорте, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 удара в минуту (уд./мин). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Отеков нет.

Из анамнеза: дебют ИБС в 2009 г. с ИМ по переднебоковой стенке, ЧКВ со стентированием передней нисходящей артерии (ПНА). Постоянно прини-

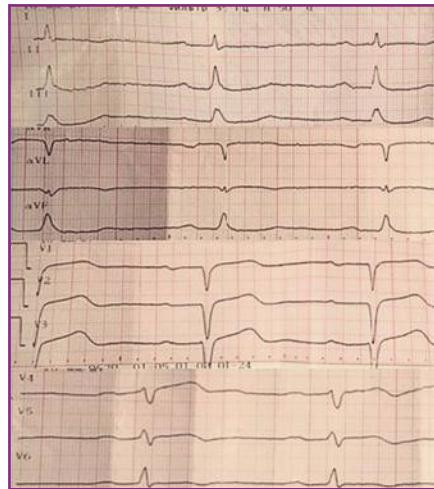


Рис. 1. ЭКГ при поступлении от 26.08 в 09:00 [данные получены авторами]/  
Electrocardiogram on admission from 26.08 at 09:00 [data obtained by the authors]

мал АСК,  $\beta$ -адреноблокаторы, сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

На догоспитальном этапе оказана помощь: АСК (250 мг), клопидогрел (300 мг), наркотические анальгетики.

При поступлении перед проведением КАГ пациент получил клопидогрел (300 мг до общей дозы 600 мг). По срочным показаниям в 09:40 выполнена КАГ: правый тип кровоснабжения, выявлена окклюзия в проксимальном отделе ПНА в зоне ранее имплантированного стента, правая коронарная артерия (ПКА) – стенозы 30–35% в проксимальном и среднем отделах. Выполнена реканализация, баллонная ангиопластика (БАП) со стентированием ПНА (1\*DES). При контрольном контрастировании: целевой стеноз устранен, раскрытие стента полное, без остаточных стенозов и диссекций, кровоток по артериям удовлетворительный – TIMI 3 (рис. 2а, 2б).

Лабораторно при поступлении: в анализах крови – лейкоцитоз (до 13,7  $\times 10^9/\text{л}$ ), тропонин T – 9,49 пг/мл, аланин-аминотрансфераза – 26 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 42 Ед/л, амилаза – 88 Ед/л, мочевина – 8,1 ммоль/л, креатинин – 149 мкмоль/л, калий – 3,67 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, глюкоза – 7,68 ммоль/л.

Рентгенологически – без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких малоструктурны. Сердце – с увеличением в размерах влево.

После проведения ЧКВ продолжена терапия: Эноксопарин 80 мг подкожно 2 раза в день, инфузия Эптифибатида

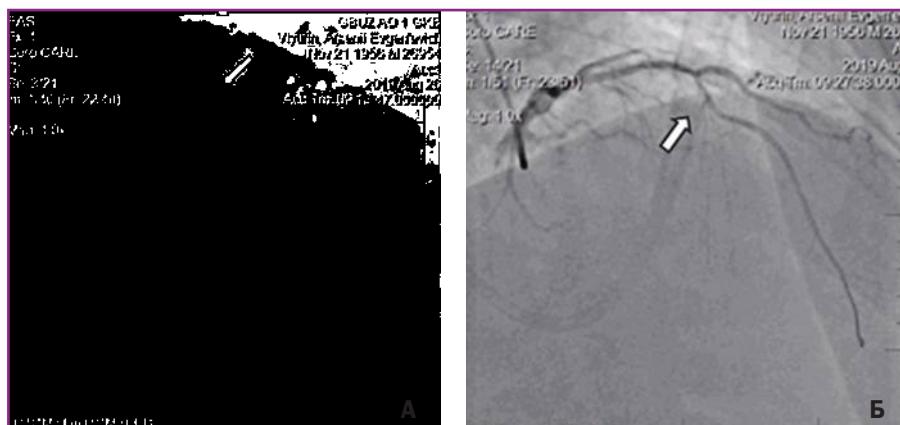


Рис. 2. А, КАГ: окклюзия в проксимальном отделе ПНА; Б, КАГ, выполнена реканализация и баллонная ангиопластика со стентированием ПНА [данные получены авторами] / A, Coronary angiography (CAG): occlusion in the proximal anterior descending artery (ADA); Б, CAG, recanalization and balloon angioplasty with stenting of the PNA were performed [data obtained by the authors]

2,0 мкг/кг/мин,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, ИПП (в дозировках в соответствии с клиническими рекомендациями).

В 17:00 этого же дня появились жалобы на боли за грудиной без иррадиации. Гемодинамика стабильна, АД – 118/65 мм рт. ст. ЧСС – 64 уд./мин. ЭКГ: ритм синусовый, AV-блокада 1-й ст., динамика Q – переднеперегородочного ИМ (QS в V1-V4, формирование (-) зубцов T в грудных отведениях). Без признаков «освежения» в области ИМ. Болевой синдром купирован наркотическими анальгетиками внутривенно.

В 17:30 у пациента появилась рвота кровью темно-вишневого цвета (около 1000 мл). АД – 110/50 мм рт. ст. ЧСС – 70 уд./мин. Коагулограмма: фибринолиз – сгусток не образуется, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 19,9 сек (снижено), активность антитромбина III – 64,4% (снижена). По экстренным показаниям введена внутривенно транексамовая кислота (1000 мг), выполнено промывание желудка до чистых промывных вод и срочная фиброзэзофагогастроуденоскопия (ФЭГДС); выявлено желудочно-кишечное кровотечение, Forrest 1B, синдром Меллори – Вейса (эндоскопический гемостаз: аргонаплазменная коагуляция, обкалывание раствором адреналина).

В общем анализе крови признаки анемии средней степени тяжести (Нb – 88 г/л). Выполнена трансфузия эритропцитарной массы (676 мл) и свежезамороженной плазмы (510 мл). Учитывая угрозу рецидива кровотечения, от дальнейшей антикоагулянтной терапии решено временно воздержаться.

27.08 в 11:55 выполнена повторная КАГ, дана нагрузочная доза клопидогрела (300 мг). По КАГ: окклюзия ПНА в проксимальном отделе, в зоне ранее имплантированных стентов, осуществлена реканализация и баллонная дилатация диагональной ветви (ДВ) ПНА (рис. 4а, б).

Лабораторно: тропонин Т – 1470 пг/мл, в динамике – повышение до 4623 пг/мл, креатинфосфоркиназа (КФК) – 1377 Ед/л, КФК МВ – 64,5 Ед/л, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (pro-BNP) – 5518 пг/мл. Коагулограмма: АЧТВ – 23 сек, международное нормализованное отношение – 1,02, фибриноген – 3,19 г/л, протромбиновое время – 10,60 сек, протромбин – 99,10%.

Эхокардиоскопия (27.08): признаки снижения сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) по Симпсону – 42%), формирование аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Акинезия по переднеперего-

данным (рис. 3). В 21:00 (через 3,5 часа) у пациента появились жалобы на выраженный болевой синдром за грудиной, без иррадиации. По ЭКГ – ритм синусовый, подъем сегмента ST V1-V6, I, aVL, зубец Q – в V1-V4, отрицательный зубец T в грудных отведениях, рецидивирующая депрессия по нижней стенке (рис. 3).

Утром 27.08 мультидисциплинарным консилиумом (Cardio Team, команда кардиологов) принято решение: «В связи с продолжающейся ишемией миокарда при отсутствии признаков рецидива ЖКК, учитывая риски возможных осложнений, необходимо выполнить контрольную КАГ. Не рекомендуется использовать блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов во время ЧКВ».

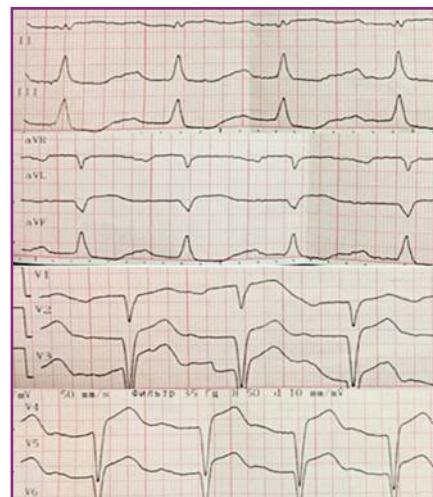


Рис. 3. ЭКГ от 26.08 в 21:00 [данные получены авторами] / Electrocardiogram from 26.08 at 21:00 [data obtained by the authors]



Рис. 4. А, повторная КАГ: окклюзия ПНА в проксимальном отделе, в зоне ранее имплантированных стентов (тромбоз стента); Б, повторная КАГ, реканализация и баллонная дилатация ПНА, диагональной ветви [данные получены авторами] / A, repeated CAG: occlusion of the PNA in the proximal region, in the area of previously implanted stents (stent thrombosis); Б, repeated CAG, recanalization and balloon dilation of PNA, diagonal artery [data obtained by the authors]

родочной области с распространением на верхушку сердца. Конечный систолический размер (КСР) – 40 мм. Конечный диастолический объем (КДО) – 120 мл. Ударный объем (УО) – 50 мл. Митральная регургитация 0-1 ст. Признаки перегрузки правого желудочка (ПЖ) (ПЖ 3,4 см, триkuspidальная регургитация 1-й ст. Скорость на триkuspidальном клапане – 8,3 м/с, градиент давления – 2,8 мм рт. ст., амплитуда движения межжелудочковой перегородки – 0,3 см), давление в легочной артерии – 28 мм рт. ст.

29.08 – нарастание признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) – отек легких. Ортопноэ, влажные хрипы над всей поверхностью легких.  $\text{SpO}_2$  – 96% с  $\text{O}_2$ . ЧДД – 24-26 в мин. АД – 80-90/60 мм рт. ст. ЧСС – 90 уд./мин. Повышение температуры тела до 38 °C.

В ходе ведения пациента проводилась дифференциальная диагностика между тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), кардиогенным (КШ) и септическим (СШ) шоком.

На основании данных эхокардиоскопии (признаки перегрузки ПЖ, повышение давления в легочной артерии – 28 мм рт. ст.) и лабораторной диагностики (D-димер – 9,51 мг/л) заподозрена ТЭЛА, однако при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии дефектов наполнения не выявлено.

Клинически в пользу септического шока свидетельствовало наличие фебрильной лихорадки, гнойной мокроты с зеленоватым оттенком. В общем анализе крови: лейкоцитоз – до  $17 \times 10^9/\text{л}$ , слабая токсическая зернистость, сдвиг лейкоцитарной формулы до нормобластов. В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок – 316,4 мг/л (норма – 0-5), прокальцитонин – 2,03 нг/мл (норма – 0-0,5 нг/мл). В диагностике СШ важны уровень лактата сыворотки крови как показатель тканевой гипоперфузии, а также показатель центральной венозной сатурации –  $\text{SvO}_2$ . При КШ  $\text{SvO}_2$  низкий из-за синдрома малого сердечного выброса, однако при сепсисе он может быть  $\geq 65\%$  из-за нарушения микроциркуляции и потребления кислорода в тканях наряду с высоким уровнем лактата, что является критерием выраженной тканевой гипоперфузии. У пациента уровень  $\text{SvO}_2$  был равен 66,9% (06.09), что также свидетельствует в пользу наличия элементов септического шока.

Посев крови 04.09: нет роста микрофлоры. Посев мокроты 07.09: *Staphylococcus aureus*  $10^5$  КОЕ/мл. Неоднократно была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

03.09: осумкованный плеврит справа (ширина полосы в передненаружных отделах – до 5,2 см). Ателектаз нижней и средней долей правого легкого. 08.09: гидроперикард, полисегментарная пневмония справа. При проведении плевральной пункции под ультразвуковой навигацией (10.09) получено 50 мл серозно-геморрагического экссудата (жидкость мутная, кровянистая, лейкоциты – 28-30, эритроциты – 50-60, нейтрофилы – до 50 в поле зрения; атипичных клеток и роста микрофлоры не выявлено).

Степень полиорганной дисфункции была оценена по шкале SOFA. При поступлении – 1 балл, на момент развития клиники шока – 7 баллов с дальнейшим увеличением до 14 баллов. Наличие источника инфекции (микробиологическое исследование) и увеличение по шкале SOFA на 2 балла и более от исходного – четкий диагностический критерий сепсиса у пациентов в реанимационном отделении.

Пациенту был установлен монитор PiCCO plus для инвазивного мониторинга показателей гемодинамики. Регистрировались снижение сердечного выброса на основе анализа формы пульсовой волны (СВ-ФПВ/РССИ) – 1,77 (3,0-5,0 л/мин/м<sup>2</sup>); индекса ударного объема (ИУО/SVI) – 23 мл/м<sup>2</sup> (40-60); глобальной фракции изгнания (ГФИ/GEF) – 14% (25-35%).

Снижение систолического АД < 90 мм рт. ст. с признаками гипоперфузии органов и тканей, миокардиальная дисфункция при инвазивной оценке гемодинамики (сердечный выброс) < 1,8 л/мин/м<sup>2</sup>, уровень лактата – 2,0 ммоль/л (норма – 0,5-1,6) свидетельствовали в пользу преобладания явлений КШ.

Проведена оценка прогнозирования развития КШ по шкале ORBI – 10 баллов, что соответствует среднему риску. По шкале IABP-SHOCK II прогнозирование риска краткосрочной смертности – 1 балл, низкий риск 30-дневной летальности [18].

Течение заболевания осложнилось остановкой кровообращения (ОК) через фибрилляцию желудочков (4.09), электроимпульсная терапия с эффектом. Неоднократно регистрировались пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ), которые были купированы внутривенным введением амиодарона.

Клинический диагноз. ИБС: ОИМпСТ в переднеперегородочной области с формированием зубца Q от 26.08 Killip 1,

ЧКВ: реканализация, стентирование ПНА (1\*DES) 26.08, тип 1 (I 21.0). Рецидив ОИМ на фоне тромбоза стента ПНА 26.06 Killip 4. ЧКВ: реканализация, стентирование ПНА (1\*DES), баллонная дилатация ДВ от 27.08, тип 4b.

**Осложнения.** ОССН: КШ от 29.08 на фоне хронической сердечной недостаточности IIa, функциональный класс (ФК) 2 с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (42%). ОК через ЖТ без пульса от 04.09, эффективная сердечно-легочная реанимация. Синдром Меллори – Вейса. ЖКК, Forrest 1B от 26.08. Постгеморрагическая анемия средней степени, скорректирована до легкой степени. Реактивный тромбоцитоз. Полиорганская (почечно-печеночная) недостаточность. Атриовентрикулярная блокада 1-й ст. Аневризма ЛЖ. Митральная регургитация 0-1 ст., триkuspidальная регургитация 1-й ст. Легочная гипертензия 1-й ст. (давление в легочной артерии – 34 мм рт. ст. от 07.10).

**Сопутствующие диагнозы.** Атерогенная дислипидемия. Артериальная гипертензия III стадии, риск 4 (очень высокий), достигнуты целевые цифры АД (< 130/80 мм рт. ст.). Мочекаменная болезнь, конкремент правой почки.

Проведено медикаментозное лечение:

1. Респираторная поддержка: инсуффляция кислорода с переходом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), на третьи сутки – дилатационная трахеостомия ввиду потребности в продленной ИВЛ.

2. Поддержание и коррекция гемодинамики: вазопрессоры (норэpineфрин – 0,29 мкг/кг/мин – 0,07 мкг/кг/мин, внутривенно), инодилататоры (дубутамин – 5,5 мкг/кг/мин – 1,8 мкг/кг/мин, внутривенно).

3. Коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия: целенаправленная инфузционная терапия по показателям волемического мониторинга (криスタллоиды и поливиниловые растворы).

4. Трансфузционная терапия: эритроцитарная масса и свежезамороженная плазма.

5. Антикоагулянты: нефракционированный гепарин в виде непрерывной внутривенной инфузии с коррекцией дозы по уровню АЧТВ. Смена на фондапаринукс натрия – 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки при разрешении клиники полиорганной дисфункции.

6. ДАТТ: АСК – 100 мг 1 раз в сутки, тикагрелор – 90 мг 2 раза в сутки.

7. Диуретики: петлевые (фуросемид в виде внутривенной инфузии с после-

дующим переходом на торасемид) и калийсберегающие (спиронолактон при разрешении клиники шока).

8. Антимикробная терапия: эмпирическая с переходом на схему по результатам микробиологического исследования и коррекция дозы по уровню клиренса креатинина.

9. Ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы If-каналов синусового узла – в соответствии с клиническими рекомендациями.

10. Сопутствующая терапия: ИПП, прокинетики, гепатопротекторы, медикаментозная седация.

11. Нутриционная поддержка (парентеральное и энтеральное питание с использованием сбалансированных смесей с дополнением глютамина по уровню метаболических потребностей).

12. Комплекс, направленный на лечение полинейропатии критических состояний: физиотерапия, кинезотерапия; лечебная физкультура.

ЖКК не рецидивировало в период лечения. В динамике выполнен контроль ФЭГДС: хронический атрофический гастрит, умеренное обострение. Выписан в удовлетворительном состоянии на ДАТТ (ACK – 100 мг 1 раз в сутки и тикагрелор – 90 мг 2 раза в сутки),  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, ИПП, диуретики (согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОИМпСТ электрокардиограммы) [2].

### Обсуждение

Учитывая анамнез ИБС, наличие симптомов ишемии длительностью менее 12 часов, подъем сегмента ST по ЭКГ, пациенту была показана стратегия первичного ЧКВ. Согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, всем пациентам во время ЧКВ рекомендуется ДАТТ (ACK + ингибитор P2Y12 рецепторов), антикоагулянты, при вероятности тромботических осложнений или отсутствии кровотока – дополнительно применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [2]. Все вышеперечисленные рекомендации были соблюдены в данном клиническом случае. Известно, что ЖКК является грозным осложнением такой АТТ. Лечение больных с тяжелым кровотечением включает дезэскалацию или отмену антитромбоцитарных препаратов и переливание крови, однако такие действия сопряжены с риском тромбоза стента [2, 3, 8, 10, 11]. Пациенту была проведена трансфузия эритроцитарной

массы и свежезамороженной плазмы, отменены антикоагулянты, на фоне чего через 3,5 часа случился рецидив инфаркта миокарда с тромбозом ранее имплантированного стента. Обращает на себя внимание очень короткий промежуток времени между отменой препаратов и развитием тромбоза стента (что может быть связано с выраженной эндотелиальной дисфункцией).

ЖКК как осложнение ОКСпСТ развивается в 6–10% случаев [16]. В данном примере его развитию способствовало и случившееся ЖКК. Установленный инвазивный монитор PiCCO plus позволил получить дополнительную информацию при дифференциальной оценке причины нарушения гемодинамики. Его применение позволяет оценить объемную пред- и постнагрузку сердца, непрерывно измерять сократительную способность миокарда, наблюдать за реакцией гемодинамики на волемическую нагрузку и объемом внесосудистой жидкости в интерстиции легких, тем самым позволяя оптимизировать целенаправленную терапию шока [19].

### Выводы

1. Необходимость применения массивной АТТ сопряжена с риском развития геморрагических осложнений и требует от врача четкого понимания и адекватной и своевременной оценки ситуации, а также необходимости прогнозирования и своевременной коррекции терапии.

2. Дифференциальный диагноз генеза шока в некоторых ситуациях затруднителен. Современная концепция терапии критических состояний требует применения дополнительных методов углубленного мониторинга состояния пациента. В этой ситуации неоценимый вклад вносит инвазивный мониторинг гемодинамики: PICCO plus и катетер Swan-Ganz.

3. Для оценки риска ранних и поздних осложнений рекомендовано использовать шкалы ORBI, 2018 (оценка риска КШ), IABP-SHOCK II, 2017 (оценка риска смерти от КШ), DAPT и PRECISE-DAPT (определение длительности ДАТТ), CRUSADE (оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКСпСТ), RISK-PCI (оценка риска развития тромбоза стента).

4. Отсутствие четких клинических рекомендаций для частных случаев ведения пациентов с ОКС при сочетании геморрагических и тромботических осложнений вызывает трудности в отношении выбора тактики. В связи

с отсутствием данных доказательной медицины в отношении терапии КШ до сих пор существует ряд вопросов, связанных с выбором оптимальной тактики инотропной, вазопрессорной терапии, а также других аспектов патогенетического лечения, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

1. Артамонова Г. В., Херасков В. Ю., Григорьев Е. В. и др. Пути снижения госпитальной летальности у пациентов с кардиогенным шоком при остром коронарном синдроме. Общая реаниматология. 2013; 9 (2): 23–28.  
[Artamonova G. V., Kheraskov V. Yu., Grigoryev E. V., et al. Ways to reduce in hospital mortality in patients with cardiogenic shock in acute coronary syndrome. Obshchaya reanimatologiya. 2013; 9 (2): 23–28. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-snizheniya-gospitalnoy-letalnosti-u-patsientov-s-kardiogennym-shokom-pri-ostrom-koronarnom-sindrome>.
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4103. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Ministry of health of the Russian Federation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2020; 25 (11): 4103 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
3. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017; 53 (1): 34–78. <https://doi.org/10.1093/europ/jew334>.
4. Mehta S. R., Bassand J. P., Chrolavicius S., et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010; 363 (10): 930–942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>.
5. Berger J. S. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2013; 112 (5): 737–745. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.055>.
6. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345 (7): 494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.

7. Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J., et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001; 358 (9281): 527-533. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4).
8. Ibáñez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017; 70 (12): 1082. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.010>.
9. Subherwal S., Bach R. G., Chen A. Y., et al. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Amer Coll Cardiol. 2008; 51 (Suppl A): 806-809.
10. Mathews R., Peterson E. D., Chen A. Y., et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. Am J Cardiol. 2011; 107 (8): 1136-1143. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.009>.
11. Каштала В. В., Кочергина А. М., Леонова В. О. и др. Частота геморрагических осложнений и возможности их профилактики при инвазивной тактике ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016; 3: 68-74. [Kashtalap V. V., Kochergina A. M., Leonova V. O., et al. Hemorrhagic complications and their prevention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing invasive management: results of a single-center observational study. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2016; 3: 68-74. (In Russ.)] EDN WKPM SH.
12. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (8): 113-163. [Double antiplatelet therapy for coronary heart disease: updated version 2017. Rossijskij kardiologicheskiy zhurnal. 2018; 23 (8): 113-163. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>.
13. Bhatt D. L., Cryer B. L., Contant C. F., et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2010; 363: 909-917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>.
14. Плечев В. В., Рисберг Р. Ю., Бузава И. В. и др. Прогнозирование тромбоза коронарного стента в раннем послеоперационном периоде. Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (2): 24-28. [Plechev V. V., Risberg R. Yu., Buzaev I. V., et al. Coronary stent thrombosis prediction in the early postoperative period. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2018; 11 (2): 24-28. (In Russ.)] [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(2\).24-28](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(2).24-28).
15. Воронова И. Л. Оценка предиктивной способности шкал стратификации риска развития тромбоза стента ST, RISK-PCI и PARIS у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Аспирантский вестник Поволжья. 2018; 1-2: 59-66. [Voronova I. L. Evaluation of the predictive ability of the risk stratification scales for STENT thrombosis, RISK-PCI and PARIS in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya. 2018; 1-2: 59-66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/2075-2354.2018.18.59-66>.
16. Матюшков Н. С. Взаимосвязь клинических, гемодинамических показателей и выраженности синдрома системного воспаления у больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком: диссертация к.м.н.: 14.01.05. М., 2011. 142 с. [Matyushkov N. S. Interrelation of clinical, hemodynamic parameters and severity of systemic inflammation syndrome in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: dissertation of Cand. of Sci. (Med.): 14.01.05. Moscow, 2011. 142 p. (In Russ.)] Available online: <https://www.dissertac.com/content/vzaimosvyaz-klinicheskikh-gemodinamicheskikh-pokazatelei-i-vyrazhennosti-sindroma-sistemnogo> (accessed on 20 Aug 2022).
17. Auffret V., Cottin Y., Leurent G., et al. ORBI and RICO Working Groups. Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: the ORBI risk score. Eur Heart J. 2018; 39: 2090-2102. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy127>. Полный список литературы сммотрите на нашем сайте <https://journal.vrach.ru>.

**Сведения об авторах:**

**Брюзгина Алёна Анатольевна**, кардиолог Государственного учреждения здравоохранения Поликлиника № 4, 400001, Россия, Волгоград, ул. Академическая, 14; [grobinylove@mail.ru](mailto:grobinylove@mail.ru)

**Холматова Камила Каҳрамонжоновна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51; кардиолог Городского кардиологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич; 163001, Россия, Архангельск, ул. Суворова, 1; [kkholmatova@mail.ru](mailto:kkholmatova@mail.ru)

**Andrey A. Papko**, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology-Resuscitation of the Regional Vascular Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia; [antemin@yandex.ru](mailto:antemin@yandex.ru)

**Margarita Yu. Ishekova**, MD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Avenue, 51; cardiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia; [m.ishekova@yandex.ru](mailto:m.ishekova@yandex.ru)

**Папко Андрей Александрович**, анетезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Регионального сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич; 163001, Россия, Архангельск, ул. Суворова, 1; [antemin@yandex.ru](mailto:antemin@yandex.ru)

**Ишекова Маргарита Ювенальевна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, Архангельск, проспект Троицкий, 51; кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич; 163001, Россия, Архангельск, ул. Суворова, 1; [m.ishekova@yandex.ru](mailto:m.ishekova@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Alyona A. Brugzina**, cardiologist of the State Health Institution Polyclinic No. 4, 14 Akademicheskaya str., Volgograd, 400001, Russia; [grobinylove@mail.ru](mailto:grobinylove@mail.ru)

**Kamila K. Kholmatova**, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitskiy Avenue, Arkhangelsk, 163000, Russia; cardiologist of the City Cardiology Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia; [kkholmatova@mail.ru](mailto:kkholmatova@mail.ru)

**Andrey A. Papko**, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology-Resuscitation of the Regional Vascular Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia; [antemin@yandex.ru](mailto:antemin@yandex.ru)

**Margarita Yu. Ishekova**, MD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Avenue, 51; cardiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich; 1 Suvorova str., Arkhangelsk, 163001, Russia; [m.ishekova@yandex.ru](mailto:m.ishekova@yandex.ru)

**Поступила/Received** 28.01.2022

**Поступила после рецензирования/Revised** 02.10.2023

**Принята в печать/Accepted** 12.10.2023

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Практическая гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	13.11-08.12	1 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	30.10-24.11	1 мес
Клиническая ЭКГ для врачей терапевтического профиля	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «кардиология», «лечебное дело», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «терапия»	13.11-24.11	2 нед
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	13.11-08.12	1 мес
Нейровизуализация в неврологии	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи	27.11-01.12	1 нед
УЗД в гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета, Москва	Акушеры-гинекологи	13.11-17.11	1 нед
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	30.10-24.11	3 нед
Актуальные вопросы внутренних болезней	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва	Терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи лечебных специальностей	13.11-22.12	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва	Терапевты	13.11-22.12	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, врачи других специальностей	07.11-04.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, диетологи, педиатры, эндокринологи, кардиологи, врачи общей практики (семейные врачи), пульмонологи, инфекционисты	01.11-29.11	1 мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	24.10-21.11	3 нед
Воспалительные заболевания суставов и позвоночника	РМАНПО, кафедра ревматологии терапевтического факультета, Москва	Ревматологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), хирурги, неврологи	20.11-02.12	2 нед
Психиатрия	РМАНПО, кафедра психиатрии терапевтического факультета, Москва	Психиатры, психологи, психотерапевты, наркологи, сексологи и др.	24.10-21.11	1 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Нефрологи, терапевты, врачи общей практики (семейной медицины), ревматологи, эндокринологи, кардиологи, урологи	06.11-02.12	1 мес
Пульмонология	РМАНПО, кафедра пульмонологии терапевтического факультета, Москва	Пульмонологи, фтизиатры, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи) и др.	27.10-24.11	1 мес

# МАКМИРОР®

нифурател

Активен в отношении основных уропатогенов  
*E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*,  
*Klebsiella pneumoniae*, и др.<sup>1</sup>

К 3-му дню терапии цистита императивные  
позывы отсутствовали в 94% случаев<sup>2</sup>

Способствует предупреждению  
рецидива цистита,  
благодаря нормализации флоры кишечника и влагалища<sup>3-5</sup>

## ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЦИСТИТА<sup>2</sup>



UroWeb.ru  
Урологический  
информационный  
портал!



НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАКМИРОР®

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАКМИРОР®, таблетки, покрытые оболочкой, рег.уд. № П N015307/01. 2. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Антимикробная терапия острого неосложненного цистита нифурателом. Archiv euromedica 2019; 9(3):71-73. 3. Малаева ЕГ. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(3):5-14. 4. Коаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006. Т. 1, № 4. С. 130-133. 5. Кульчавена Е.В. и др. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрограммии? Гинекология. 2020;22(4):17-21.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

на правах рекламы

# АКТИТРОПИЛ ПОЛНОСТЬЮ ЗАРЯЖЕН!



АКТИТРОПИЛ  
для снятия симптомов  
хронической усталости и  
активации работоспособности<sup>1,2</sup>



- ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА «ЯДРО АСТЕНИИ»  
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА<sup>1</sup>
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ БАЛАНС  
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ<sup>1</sup>
- УВЕЛИЧИВАЕТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ  
ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗМА<sup>1</sup>
- СПОСОБСТВУЕТ СНЯТИЮ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ  
УСТАЛОСТИ И ПОВЫШЕНИЮ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

## ОДНА ИЗ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ<sup>2</sup>

### Первый приём



УТРОМ —  
1 таблетка 100 мг

Продолжительность курса:

1–3 месяца

### Второй приём



до 15:00 —  
1 таблетка 100 мг

Повтор курсов:

2 раза в год



ФОРМА ВЫПУСКА:  
ТАБЛЕТКИ 100 мг №30

Реклама

1. Путилина М.В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. Нервные болезни, 1\*2022

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Актитропил



ФОНТУРА ЦЕТАМ

ФАРМСТАНДАРТ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ