

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 4 2024



АЛЛЕРГОЛОГИЯ



НЕВРОЛОГИЯ

- Коморбидность атопического дерматита и заболеваний желудочно-кишечного тракта
- Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов

- Массажер-стимулятор в клинической практике: доказательные исследования
- Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения
- Когнитивный дефицит и уровень коронарного кальция при артериальной гипертензии

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка
- Доказательная база фармаконутрицевтиков с хондропротективным действием
- Оптимизация терапии ОРВИ и гриппа в амбулаторной практике
- Управление рисками прогрессирования ХОБЛ
- Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени
- Иммунные показатели в разные периоды коронавирусной инфекции
- Клиническое течение респираторной микст-инфекции
- Неврологические осложнения гнойных синуситов
- Скрининг хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

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 территориях, 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 27 № 4 2024

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремouxов,

д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, 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

<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

© Оригинал-макет. ООО «Издательство «Открытые системы», 2024

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 — 16.04.2024 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

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

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

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации

правоммерной и корректной рекламы.

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. 27 № 4 2024

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrlikova

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

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2024 The original layout. 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 — 16.04.2024

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended

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

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

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

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials

within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate

and correct advertising.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the

terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT MICHAEL 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. Briko**, 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. Vengerev**, 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. Gepppe**, 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. Zheltikova**, 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. Shevrygin, 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**, Cand. of Sci. (Med.), 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. Melnichenko**, 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 Russia (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. Mkrumyan**, 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**, Cand. of Sci. (Med.), 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**, Cand. of Sci. (Med.), 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. Scheplyagina**, 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., 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)

Лечащий Врач

Medical Journal
ТОМ 27 № 4 2024

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

Новости
News
Аллергология
Allergology

Неврология
Neurology

Страничка педиатра
Pediatrician's page
7 Достижения, события, факты
7 Achievements, developments, facts
8 Коморбидность атопического дерматита и заболеваний желудочно-кишечного тракта/ А. Д. Богомазов, О. В. Працко
8 Comorbidity of atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract/ A. D. Bogomazov, O. V. Pratsko
15 Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 1/ Н. Г. Астафьева, И. Э. Михайлова, Е. О. Гайсина, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко
15 Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 1/ N. G. Astafieva, I. E. Mikhailova, E. O. Gaisina, I. A. Perfilova, E. N. Udovichenko
24 Массажер-стимулятор в клинической практике: наукометрический анализ доказательных исследований/ Г. Н. Пономаренко
24 Massager-stimulator in clinical practice: scientometric analysis of evidence-based studies/ G. N. Ponomarenko
30 Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения/ Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова
30 Valproate-induced thrombocytopenia/ N. V. Izmozherova, A. A. Popov, I. P. Antropova, L. I. Kadnikov, D. A. Kruzhevnikova, O. A. Makarova
36 Когнитивный дефицит и уровень коронарного кальция при артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы/ Л. А. Мубинова, В. А. Разин
36 Cognitive deficits and coronary calcium levels in hypertension on the background of bronchial asthma/ L. A. Mubanova, V. A. Razin
40 Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным комбинированным иммунодефицитным состоянием/ Т. А. Крючкова, Е. В. Матвиенко, Е. Д. Фалалеева
40 Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6 year old child with primary combined immunodeficiency condition/ T. A. Kryuchkova, E. V. Matvienko, E. D. Falaleeva

Актуальная тема.
Ревматология
Topical theme.
Rheumatology
Актуальная тема
Topical theme

47	Доказательная база фармаконутрицевтиков с хондропротективным действием/ О. А. Шавловская, И. Д. Романов, И. А. Бокова
47	Evidence base of pharmaconutraceuticals with chondroprotective action/ O. A. Shavlovskaya, I. D. Romanov, I. A. Bokova
55	Оптимизация терапии ОРВИ и гриппа в амбулаторной практике/ Д. С. Суханов, В. В. Басина, Ю. С. Алексеева, Е. В. Тимофеев
55	Optimization of the therapy of ARVI and influenza in outpatient practice/ D. S. Sukhanov, V. V. Basina, Yu. S. Alexeeva, E. V. Timofeev
63	Управление рисками прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания/ Т. В. Таютина
63	Risk management of progression of chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage, taking into account the clinical phenotype and peculiarities of the course of the disease/ T. V. Tayutina
71	Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени/ В. А. Ахмедов
71	Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease/ V. A. Akhmedov
77	Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции/ А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева, М. Ю. Маржохова
77	Immune parameters of patients in different periods of coronavirus infection/ A. A. Ploskireva, Z. F. Kharaeva, A. R. Marzhohova, Zh. B. Ponezheva, M. Yu. Marzhokhova
85	Клиническое течение респираторной микст инфекции, вызванной пятью возбудителями — SARS-CoV-2, грипп A(H1N1)pdm09, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Candida albicans, у молодого пациента/ К. А. Дмитренко, А. О. Михайлов, А. И. Симакова, С. А. Петухова, С. А. Сокотун
85	Clinical course of respiratory mixed infection caused by five pathogens – SARS-CoV-2, influenza A(H1N1)pdm09, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumonia, Candida albicans in a young patient/ X. A. Dmitrenko, A. O. Mikhailov, A. I. Simakova, S. A. Petukhova, S. A. Sokotun
91	Неврологические осложнения при гнойных синуситах/ З. Н. Ловпаче, И. В. Хулаев, П. Б. Кунбутаева
91	Neurological complications in purulent sinusitis/ Z. N. Lovpache, I. V. Khulaev, P. B. Kunbutaeva
97	Повышение эффективности скрининга хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта/ П. В. Селивёрстов, В. Б. Гриневич, В. В. Шаповалов, Е. В. Крюков
97	Improving the effectiveness of screening for chronic noncommunicable diseases using artificial intelligence-based technologies/ P. V. Seliverstov, V. B. Grinevich, V. V. Shapovalov, E. V. Kryukov

НОВОСТИ
ПОРТАЛА
<https://www.lvrach.ru/>



Про гендерные исследования

В журнале Американской коллегии кардиологии опубликованы результаты исследований, в которых удалось показать, что женщины могут меньше заниматься физической активностью, но при этом получать от нее больше преимуществ с точки зрения сердечно-сосудистой системы в сравнении с мужчинами.

Рядом исследований была показана связь между синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и метаболическими заболеваниями, однако оказалось, что этим проблемы не ограничиваются: у пациенток с СПЯ могут чаще встречаться когнитивные нарушения: проблемы с памятью или мышлением в зрелом возрасте.

Беспокойство о последствиях глобального потепления является причиной многочисленных наблюдений и научных исследований. Согласно результатам предыдущих работ, избыточно высокая температура, в особенности в ночное время, отрицательно влияет на многие показатели здоровья, в том числе качество сна и отдыха, и, как следствие, может нарушать циркадные ритмы, гомеостаз артериального давления и пр. По данным исследования из последнего номера журнала *JAMA Pediatrics*, даже существует связь между экстремально высокой температурой окружающей среды и преждевременными родами у беременных женщин в третьем триместре.



Новые технологии assistируют врачам

Трикуспидальная регургитация длительное время не рассматривалась как показание к малоинвазивной кардиохирургии, несмотря на существенный вклад этой патологии в ухудшение сердечно-сосудистого прогноза у таких пациентов. Однако в прошлом месяце FDA впервые была одобрена транскатетерная имплантация искусственного клапана сердца. По результатам исследования TRISCEND II, была показана более высокая эффективность системы транскатетерной имплантации в сравнении с медикаментозной терапией.

Реакция отторжения трансплантата может произойти как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, нередко этот процесс носит бессимптомный характер и у многих пациентов может вызывать тревожные расстройства ввиду отсутствия понимания о состоянии трансплантированного органа. В журнале *Science* опубликованы результаты разработки нового устройства, позволяющего контролировать состояние трансплантированных органов в реальном времени.

В работе, опубликованной в журнале *Device* издательства Cell, представлены результаты применения в клинической практике нового эндоскопического устройства, позволяющего оценивать биоэлектрическую активность желудка — своего рода «электрокардиография для желудочно-кишечного тракта». Результаты исследования — важный шаг в области изучения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Новое устройство позволит стать основой для новых методов лечения.



Об аденоидите

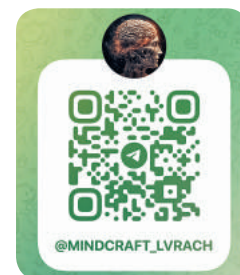
По статистике, аденоидитом (острым или хроническим) страдают до 70% часто болеющих детей с заболеваниями дыхательных путей. Сегодня широко распространено консервативное лечение аденоидитов (дыхательная гимнастика, регулярное промывание носа солевыми растворами). Также пациентам могут прописывать топическую антибактериальную терапию и муколитики, помогающие уменьшить выраженность постназального затека.

В свою очередь, по данным международных исследований, интегративное лечение пациентов с гипертрофией аденоидов по сравнению с традиционными схемами показывает значительно меньшую частоту инвазивных хирургических вмешательств и существенно снижает использование антибиотиков и анальгетиков. Подтверждают это и последние российские исследования. Существуют современные эффективные возможности лечения аденоидита, позволяющие добиться убедительного снижения симптомов заболевания и даже способные снизить или отсрочить потребность в операции по удалению аденоидов.

«Открытое сравнительное наблюдательное исследование при участии 154 детей с симптомами аденоидита показало, что включение в стандартную схему лечения аденоидитов специального протокола гомеопатических монопрепаратов (Туя оксиденталис C30, Гепар сульфур C30, Калиум бихромикум C9, Гидрастис канаденсис C9), на 66% снижает потребность в аденотомии. А это в два раза больше, чем при использовании только стандартной терапии», —

Новое в телеграмме

Представляем наш новый канал для психиатров и неврологов, в нем вы найдете самые актуальные новости и результаты исследований из мира психоневрологии. Подписывайтесь, чтобы узнать, есть ли связь между деменцией и омега-3; возможно ли предотвратить развитие симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности и существует ли связь между возрастом и полом при развитии посттравматического стрессового расстройства.



считает Елена Радциг, д.м.н., профессор, детский оториноларинголог. Кроме того, применение совместной схемы лечения позволяет добиться существенного снижения симптомов аденоидита — в 3 раза улучшается носовое дыхание пациентов и в 4 раза уменьшается храп.



Социальные инициативы

Заботясь о женском здоровье, компания «Гедеон Рихтер» с 2016 года в третью неделю апреля проводит федеральный социальный проект «Неделя женского здоровья». Его цель — повысить у российских женщин культуру заботы о себе. В рамках недели женского здоровья кампания начала проект реставрации женских образов в российских музеях. Первым официальным партнером стал Государственный Эрмитаж. В 2019 «здоровье и красоту» вернули скульптуре Венеры Гатчинской — богине, с древних времен служащей символом женственности и юности. В 2022 году работы были продолжены с Государственным музеем-заповедником «Петергоф», а в 2023 году было отреставрировано сразу два произведения искусства: скульптура «Стыдливость» Кристофо Викари из Екатеринбургского музея и картина «Три парк» Себастьяно Маццони из Государственного музея-заповедника «Петергоф».

Подготовил Илья Левашов

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

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



Коморбидность атопического дерматита и заболеваний желудочно-кишечного тракта

А. Д. Богомазов¹

О. В. Працко²

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, bogomazov71@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-4636-1819>

² Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, olesya.pratsko@yandex.ru

Резюме

Введение. Одним из самых распространенных ранних проявлений аллергической патологии в детском возрасте является атопический дерматит. Оказывая всестороннее влияние на организм ребенка, заболевание приводит к значительному снижению качества его жизни, вследствие чего данная нозология представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. В настоящее время многие исследователи рассматривают желудочно-кишечный тракт как орган-мишень при атопическом дерматите, так как существенную часть среди всех жалоб пациентов с этим диагнозом занимают гастроинтестинальные. С другой стороны, развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно в раннем детском возрасте при наличии отягощенного аллергического анамнеза у родственников ребенка, увеличивает вероятность формирования атопического дерматита или выступает как фактор риска перехода уже имеющегося заболевания в тяжелые или среднетяжелые формы, а также учащения обострений. **Цель работы.** Изучить и проанализировать взаимосвязь патогенеза атопического дерматита и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей разных возрастов.

Материалы и методы. Объектом исследования являются 436 амбулаторных карт пациентов аллергологического отделения Областной детской клинической больницы комитета здравоохранения Курской области. 238 пациентов были женского пола и 198 — мужского в возрасте от 1 месяца до 16 лет. В процессе исследования применялись выкопировка данных из амбулаторных карт и анализ научной литературы. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel, Statistica 10.

Результаты. Из полученных данных следует, что как наличие патологических изменений в системе желудочно-кишечного тракта является фактором риска развития атопического дерматита или ухудшения его течения, так и сам атопический дерматит приводит к снижению эффективности работы тканей и органов желудочно-кишечного тракта, так как и в том и в другом случае имеет место повышение аллергической нагрузки на организм, повреждающей ткани и органы. В связи с чем можно сделать вывод о взаимосвязи атопического дерматита и заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Заключение. В связи с наличием коморбидности атопического дерматита и патологии желудочно-кишечного тракта необходимо уделять пристальное внимание диагностике расстройств работы последнего у детей с клиническим диагнозом «атопический дерматит» и предупреждать их развитие на ранних стадиях.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, заболевания желудочно-кишечного тракта.

Для цитирования: Богомазов А. Д., Працко О. В. Коморбидность атопического дерматита и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 8-14. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.001>

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

Comorbidity of atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract

Aleksei D. Bogomazov¹

Olesya V. Pratsko²

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia, bogomazov71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4636-1819>

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia, olesya.pratsko@yandex.ru

Abstract

Background. One of the most common early manifestations of allergic pathology in childhood is atopic dermatitis. Having a comprehensive impact on the child's body, the disease leads to a significant decrease in the quality of his life, as a result of which this nosology represents a serious public health problem. Currently, many researchers consider the gastrointestinal tract as a target organ for atopic dermatitis, since a significant part of all complaints from patients with atopic dermatitis are gastrointestinal. On the other hand, the development of diseases of the gastrointestinal tract, especially in early childhood in the presence of a burdened allergic history in the child's relatives, increases the likelihood of the formation of atopic dermatitis or acts as a risk factor for the transition of an existing disease to severe or moderate forms, as well as increased frequency of exacerbations.

Objective. The aim is to study and analyze the relationship between the pathogenesis of atopic dermatitis and gastrointestinal diseases in children of different ages.

Materials and methods. The object of the study is 436 outpatient records of patients in the allergy department of the regional children's clinical hospital of the Kursk Region Health Committee. Among the patients, 238 were female and 198 were male, in the age category from 1 month to 16 years. During the research, the following was used: copying data from outpatient records, analysis of scientific literature, statistical data processing was carried out using Excel, Statistika 10 programs.

Results. From the data obtained it follows that both the presence of pathological changes in the gastrointestinal tract system is a risk factor for the development of atopic dermatitis or the worsening of its course, and the presence of the development of blood pressure leads to a decrease in the efficiency of the tissues and organs of the gastrointestinal tract, since in both In this case, there is an increase in the allergic load on the body, damaging tissues and organs. In this connection, we can conclude about the relationship between atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract.

Conclusion. Due to the presence of comorbidity between atopic dermatitis and gastrointestinal pathology, it is necessary to pay close attention to the diagnosis of gastrointestinal disorders in children with a clinical diagnosis of atopic dermatitis and prevent their development in the early stages.

Keywords: atopic dermatitis, children, diseases of the gastrointestinal tract.

For citation: Bogomazov A. D., Platsko O. V. Comorbidity of atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.001>

Conflict of interests. Not declared.

Атопический дерматит (АД) — одно из самых ранних и частых клинических проявлений атопии у детей — представляет собой мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. АД быстро принимает хроническое рецидивирующее течение, значительно нарушая качество жизни ребенка и его семьи, а кроме того, является существенным фактором риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. АД, заболеваемость которым в мире за последние 16 лет возросла в 2,1 раза, встречается во всех странах, у лиц обоего пола, во всех возрастных группах. В НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН были проведены стандартизированные эпидемиологические исследования, по итогам которых выяснилось, что в РФ и странах СНГ заболеваемость АД у детей варьирует от 5,2% до 15,5% [2]. Электронный ресурс «Медскейп» заявляет, что 85% случаев заболевания приходится на возраст до одного года, а 95% случаев — до 5 лет. Данные статистические цифры заставляют изучать и анализировать как сам АД, так и заболевания, которые могут приводить к его развитию или ухудшать течение.

Патогенез АД основан на генетических нарушениях в организме, среди которых выделяют комбинацию из трех ключевых составляющих: наследственная предрасположенность к атопии, гиперпродукция цитокинов и дисфункции кожного барьера. Наличие у больного вышеуказанных факторов также свидетельствует о многократном увеличении риска atopического прогрессирования (развития пищевой аллергии, аллергического ринита, риноконъюнктивита и бронхиальной астмы) и развития коморбидных состояний, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Причинами, поддерживающими хроническое течение заболевания, являются влияние факторов окружающей среды (экстремальные температуры, ультрафиолетовое излучение, загрязнение воздуха, повышенная жесткость воды и др.), микробный дисбаланс, нарушение правил ухода за кожей. Наличие наследственной предрасположенности у пациентов с АД доказывают многие исследования. Например, Кировский НИИ гематологии и переливания крови приводит следующие данные: у 70% матерей наблюдаемых детей с АД отмечались аллергические заболевания (36% — АД, 30% — пищевая аллергия, 24% — поллиноз, 16% — бронхиальная астма), у 49% отцов также установлено наличие аллергий различного вида, более

того, обнаружилось, что 27% бабушек и 20% дедушек имели аллергические заболевания [3].

У людей с АД в активацию молекулярных механизмов атопии вовлечено значительное число генов, оказывающих регуляторное воздействие на продукцию иммуноглобулина E (IgE), а также наблюдаются мутации в гене белка FLG, которые приводят к нарушению работы кожного барьера, сухости кожи, снижению выработки эпидермальных антимикробных пептидов, развитию микробного дисбактериоза и попаданию аллергенов в глубокие слои дермы [4, 5], что может повлечь за собой нарушения работы других органов организма, например, системы ЖКТ.

Известно, что для системного механизма пищевой аллергии характерно первичное развитие аллергического процесса вне органов пищеварения и последующее вторичное их вовлечение. В последние годы активно проводятся исследования по установлению зависимости нарушения микробиоты кожи и слизистых ЖКТ. Выяснилось, что микробиом кишечника играет существенную роль в развитии иммунной системы ребенка и обладает защитным действием при формировании атопии [6]. У 80-95% больных АД наблюдался дисбиоз кишечника с выраженным дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, что способствовало избыточному росту *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* и др. Впоследствии это приводит к повышенной колонизации кожи *Staphylococcus aureus* [6]. В свою очередь, увеличение на коже количества бактерий золотистого стафилококка и присоединение грибковой инфекции способствуют активации Th17-клеток в дерме, что делает течение АД более тяжелым [7]. Кроме того, одной из функций лактобацилл является стимуляция образования иммуноглобулина A (IgA), который нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике, особенно в раннем детском возрасте. С уменьшением количества *Lactobacillus acidophilus* риск развития аллергических реакций значительно возрастает даже у здоровых детей.

Развитие местных реакций в слизистой оболочке органов пищеварительного тракта определяется циркуляцией вазоактивных медиаторов аллергии, которые нарушают микроциркуляцию в органах, вызывают отек, а впоследствии ишемию. Например, вышеописанный процесс в поджелудочной железе приводит к повреждению ацинарных клеток, образующих пищеварительные ферменты, секретируемые в кишечник, и формированию фиброза, что ведет к экзокринной панкреатической недостаточности [2-4, 8-10]. Если у пациента имеются гастроэнтерологические заболевания (гастрит, гастродуоденит,

панкреатит, дисбактериоз и т. д.), ведущие к функциональной недостаточности слизистой оболочки ЖКТ, то употребление в пищу продуктов, богатых гистамином, или гистамин-либераторов приводит к еще большему повреждению слизистой стенки. В итоге пораженная слизистая становится более проницаемой для вновь попадающих с пищей аллергенов, что приводит к увеличению аллергонагрузки на и так сенсибилизированный организм. Большую роль в ухудшении состояния пациента с АД играет холестаза, к которому приводит, например, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), развивающаяся при АД из-за повышенного тонуса парасимпатической нервной системы. Также в качестве частых причин холестазы стоит рассматривать аномалии развития желчевыводящих путей (перегибы, перетяжки желчного пузыря, атрезия общего желчного протока) [11, 12].

Нельзя не упомянуть о роли дисбактериоза кишечника в развитии и ухудшении течения АД. Нормофлора, биопленка, покрывающая слизистые оболочки кишечника, является элементом обеспечения адаптации человека к окружающей среде, особенно к питанию; защищает макроорганизм от токсичных соединений, поступающих с пищей, водой, воздухом и образующихся внутри организма; тормозит процессы декарбоксилирования пищевого гистидина, что уменьшает синтез гистамина и снижает аллергический потенциал энтерального питания для детского организма. Самыми многочисленными и практически незаменимыми представителями микрофлоры кишечника являются бифидобактерии. Они улучшают перистальтику, способствуют выработке в кишечнике цитокинов — интерлейкинов-1, 6, 10, фактора некроза опухоли альфа, антител, стимулируют синтез лимфоцитами интерферона гамма, повышают активность фагоцитов и естественных киллеров (NK-клеток), инактивируют канцерогены, вырабатывают кислоты (молочную, уксусную, муравьиную, янтарную), аминокислоты, белки, витамины В₁, В₂. Также бифидобактерии стимулируют лимфоидный аппарат человека и принимают участие в процессе синтеза иммуноглобулинов. Другая группа микроорганизмов, составляющих нормофлору, — это лактобактерии, которые заселяют организм ребенка в раннем постнатальном периоде. Лактобациллы принимают участие в опорожнении кишечника, стимулируют образование IgA, который нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике [13, 14]. В условиях дисбактериоза кишечника токсины и аллергены накапливаются и вызывают реактивное воспаление поджелудочной железы, печени, что вызывает еще более выраженный дисбактериоз кишечника, а это приводит к нарушению расщепления и усвоения жизненно важных питательных веществ, а также напрямую воздействует на тучные клетки, вызывая их дегрануляцию по механизму псевдоаллергии.

Таким образом, замыкается порочный патогенетический круг, в котором механизм развития АД, с одной стороны, влечет за собой поражение ЖКТ, а с другой, уже существующие или появившиеся по иным причинам нарушения работы органов ЖКТ ведут к усугублению течения АД. Вследствие чего очень важно проведение статистической работы с наблюдением коморбидности заболеваний ЖКТ и АД для дальнейшей разработки четкого комплексного подхода к терапии АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали 436 амбулаторных карт пациентов с диагнозом АД 1-го педиатрического отделения ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области (ОДКБ). 238 пациентов были женского пола, 198 — мужского, средний возраст обследуемых детей составил 5,9 года [0,1; 16]. Для установления взаимосвязи АД

и патологии ЖКТ использовались обобщение и систематизация материалов исследования (амбулаторных карт), методы математической обработки результатов исследования, сравнение и анализ, графический и табличный способы, анализ научной литературы. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel, Statistika 10, корреляционные взаимосвязи выявлялись с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена, Тау и Гамма, связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В процессе исследовательской работы все пациенты были распределены по степеням тяжести. Критериями распределения пациентов по степеням тяжести являлись:

- легкая — незначительно выраженные, локализованные, ограниченные высыпания с редкими обострениями (1-2 раза в год);
- среднетяжелая степень — распространенные высыпания, занимающие менее 10% площади поверхности тела, с обострениями около 3 раз в год;
- тяжелая степень — высыпания с выраженным воспалительным процессом занимают более 10% тела, затрагивая конечности, туловище, лицо; обострения чаще 3 раз в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью статистического критерия Х-квадрат Пирсона был проведен анализ частоты встречаемости реактивных изменений поджелудочной железы в зависимости от степени тяжести АД. Его результаты показали, что при среднетяжелом течении реактивные изменения поджелудочной железы встречаются у 66% детей, при легкой степени — у 69% и при тяжелой — у 55%. На основании данных, полученных в ходе исследования микрофлоры кишечника, можно сделать вывод, что выраженные отклонения состава биоценоза кишечника не соответствуют тяжелой степени течения АД: при среднетяжелой степени тяжести дисбактериоз присутствует у 14% детей, при легкой — у 15%, при тяжелой — у 9%. Тем не менее кишечная стенка, содержащая огромное количество иммунокомпетентных клеток, является одним из ключевых органов иммунной системы, и происходящие нарушения в ее барьерной системе при дисбактериозе влекут за собой поступление в кровь из кишечника токсинов и аллергенов, что ухудшает течение АД. Диагноз «гастроудоденит» с одинаковой частотой встречается у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью тяжести АД, немного ниже процент детей с данным заболеванием при тяжелой степени АД: при легкой и средней степени тяжести наблюдаются одинаковые показатели наличия гастроудоденита, которые равняются 22%, в группе с тяжелой степенью тяжести частота составляет 18%. При проведении частотного анализа показателей встречаемости диспепсии при различной степени тяжести АД было выявлено, что при легкой и средней степени тяжести наблюдаются одинаковые показатели наличия функционального расстройства, которые равняются 15%, в группе с тяжелой степенью тяжести диспепсия встречается у 27% пациентов. Данные представлены на рис. 1.

На рис. 2 представлены данные относительно таких ферментов, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и амилаза, полученные с помощью статистического критерия Х-квадрат Пирсона. Частотный анализ показателей встречаемости количественного изменения АЛТ при различной степени тяжести АД выявил, что при легкой степени тяжести АЛТ повышен у 5% пациентов и находится в пределах нормы у 95%, при среднетяжелой количество фермента увеличено у 4% пациентов и у 96% находится в границах нормальных значений, у детей с тяжелым АД показатели АЛТ не выходят за рамки нормальных значений. Изменения уровня АСТ при различной степени тяжести АД:

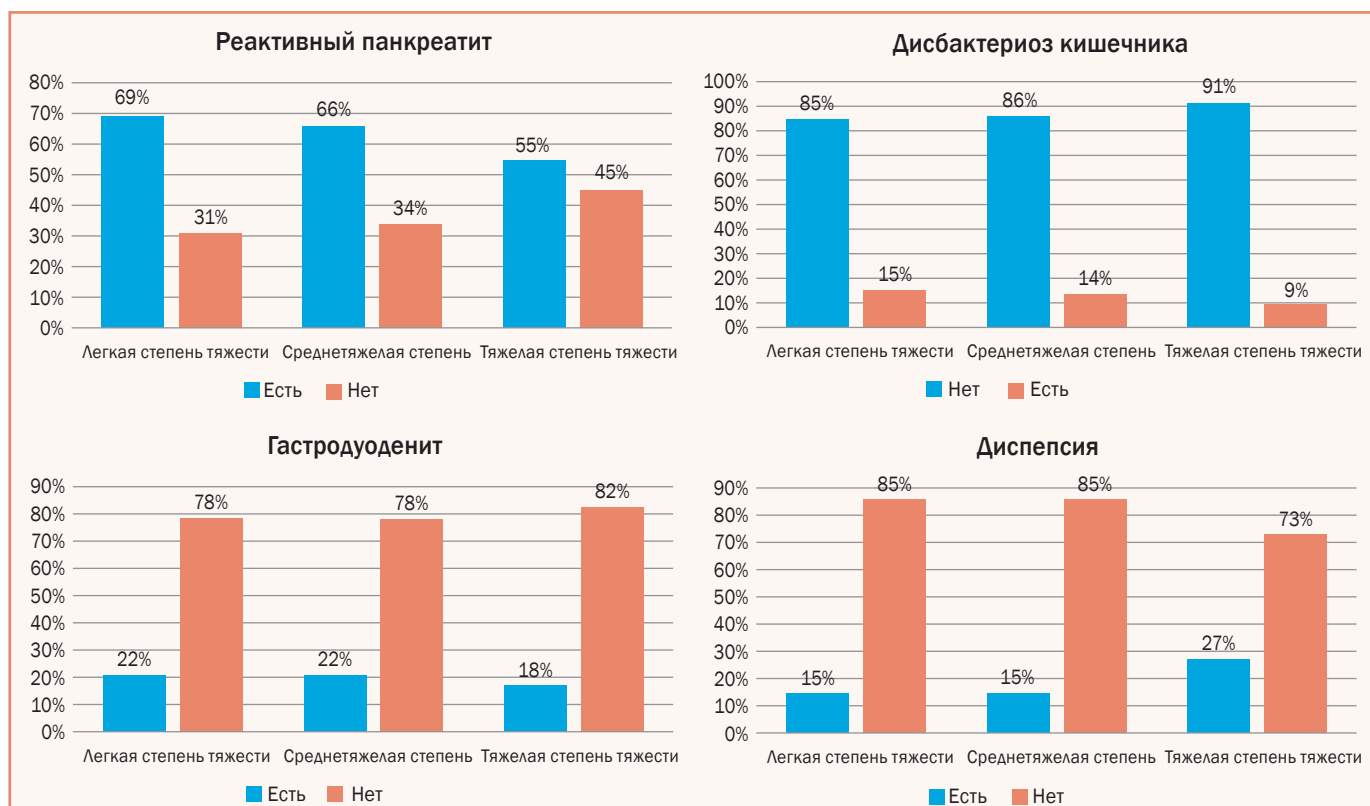


Рис. 1. Частота встречаемости реактивного панкреатита, дисбактериоза кишечника, гастродуоденита и диспепсии в зависимости от степени тяжести АД [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of reactive pancreatitis, intestinal dysbiosis, gastroduodenitis and dyspepsia depending on the severity of blood pressure [provided by the authors]

при легкой фермент повышен у 18% пациентов и находится в пределах нормы у 82%, при среднетяжелой уровень фермента увеличен у 16% пациентов и у 84% находится в границах нормы, АСТ повышена у 36% пациентов с тяжелой степенью тяжести АД, а у 64% не выходит за рамки нормальных значений. При легкой степени тяжести АД ЩФ повышена у 18% пациентов и находится в пределах нормы у 82%, при среднетяжелой — увеличена у 24% пациентов и у 76% находится в границах нормы, при тяжелой — повышена у 27% исследуемых и находится в норме у 73%. Содержание амилазы при легкой степени тяжести повышено у 25% пациентов и находится в пределах нормы у 75%, при среднетяжелой и тяжелой степенях — увеличено у 27% пациентов и у 73% находится в границах нормы.

Анализ копрограмм показал, что доля пациентов со стеатореями, креатореями, йодофильной флорой, крахмалом в кале при тяжелой степени АД значительно выше, чем при легкой и среднетяжелой, что показано на рис. 3. При легкой степени тяжести АД выделение жира с калом выявлено у 72% пациентов, при среднетяжелой — у 69%, при тяжелом АД стеаторея обнаружена у 82% исследуемых. Анализ встречаемости креатореи в копрограмме выявил: при легкой степени тяжести АД она присутствует у 22% пациентов, при среднетяжелой — у 16% и при тяжелой — у 36% детей. При легкой и среднетяжелой степенях тяжести АД йодофильная флора в кишечнике присутствует у 6% пациентов, при тяжелой — у 18%.

В настоящем исследовании был также проведен анализ встречаемости перегиба желчного пузыря, которая оказалась достаточно высокой: при легкой степени тяжести перегиб выявлен у 43% пациентов, при среднетяжелой им страдает 41% детей, при тяжелой — 36% (рис. 4).

Из выявленных корреляционных взаимосвязей с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена, Тау и Гамма у пациентов с АД было установлено наличие достоверной прямой связи между возрастом и развитием дискинезии кишечника ($r_s = 0,120343$, $p = 0,012009$). Также были выявлены прямые достоверные корреляционные связи между наличием воспалительных изменений в поджелудочной железе и развитием гастродуоденита ($r_s = 0,201054$, $p = 0,00023$), дискинезии кишечника ($r_s = 0,153629$, $p = 0,001309$) и стеатореи ($r_s = 0,099432$, $p = 0,038172$). Выяснилось, что у детей с АД в настоящем исследовании присутствуют достоверные связи между дисбактериозом и дискинезией кишечника ($r_s = 0,117144$, $p = 0,014500$), между гастродуоденитом и ДЖВП ($r_s = 0,123975$, $p = 0,009815$), между дисфункцией сфинктера Одди и развитием воспалительных изменений в поджелудочной железе ($r_s = 0,148024$, $p = 0,001965$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Можно предположить, что, с одной стороны, высокая встречаемость реактивных изменений поджелудочной железы связана с тем, что при функциональных изменениях в ней по каким-либо неаллергическим причинам возникает изменение активности и состава панкреатического секрета, нарушение его оттока в двенадцатиперстную кишку, что ведет за собой сбой в процессе ферментативной обработки пищи и создает оптимальные условия для всасывания большого количества аллергенов. С другой стороны, имеет место аллергическое повреждение органа из-за циркуляции большого количества вазоактивных медиаторов, которое развивается вследствие реакции гиперчувствительности и воспалительных явлений в тканях тонкой кишки в ответ на постоянное поступление аллергенов извне,

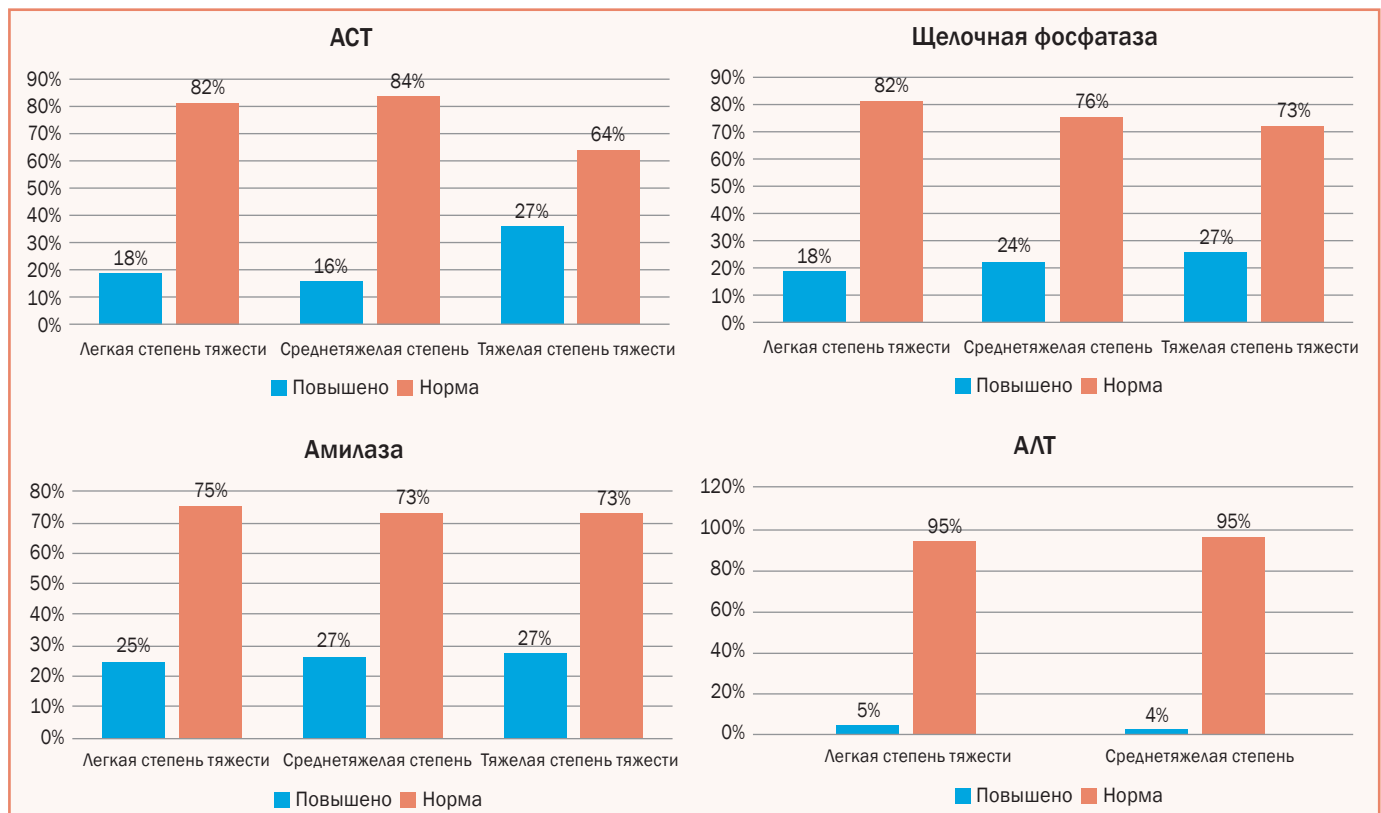


Рис. 2. Частота встречаемости изменения уровня АСТ, ЩФ, амилазы, АЛТ в зависимости от степени тяжести АД [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of changes in the amount of AST, ALP, amylase, ALT depending on the severity of AD [provided by the authors]

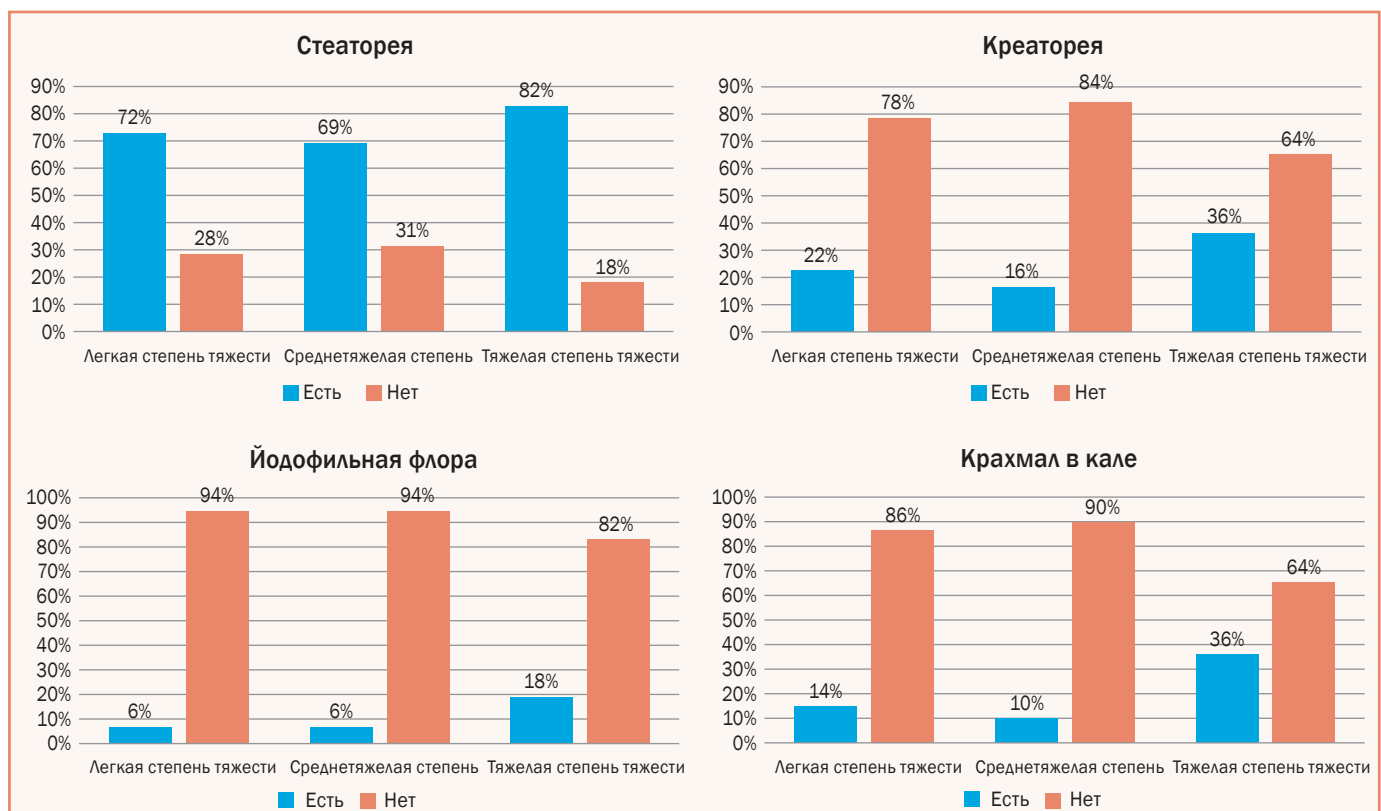


Рис. 3. Частота встречаемости стеаторреи, креаторреи, йодофильной флоры, крахмала в кале в зависимости от степени тяжести АД [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of steatorrhea, creatorrhea, iodophilic flora, starch in feces depending on the severity of blood pressure [provided by the authors]

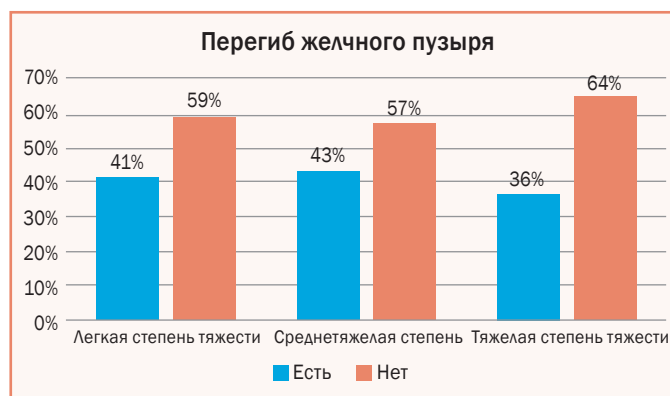


Рис. 3. Частота встречаемости перегиба желчного пузыря в зависимости от степени тяжести АД [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of gallbladder kinks depending on the severity of blood pressure [provided by the authors]

что в конце концов приводит к неспособности слизистой оболочки выполнять свои барьерные функции. В итоге паренхима поджелудочной железы атакуется большим количеством аллергенов и медиаторов воспаления, что заканчивается нарушением микроциркуляции в органе, повреждением ацинарных клеток и формированием уже непосредственно панкреатита [8].

Повышение показателя ЩФ указывает на повреждение специфических органов — печени, кишечника, желчных протоков, почек, желудка. Кроме того, известно, что содержание ЩФ в крови и тяжесть гастрита носят характер прямой зависимости: количественное содержание фермента значительно повышено при хроническом гастрите, особенно сопровождающемся активным эрозивным процессом в слизистой оболочке желудка [15]. Повышенный уровень амилазы служит индикатором нарушения состояния и работы поджелудочной железы из-за ее повреждения воспалительным процессом и патологии панкреатического протока.

Появление йодофильной флоры свидетельствует об активном идущем процессе размножения условно-патогенной среды кишечника (кокки, палочки, дрожжевые клетки и т. п.), о снижении в кишечнике количества полезных молочнокислых бактерий и кислотности желудка. Повышенное содержание крахмала в кале, который при нормальном пищеварении отсутствует, может говорить о недостаточном содержании в пищеварительном тракте амилолитических ферментов, в большей степени амилазы поджелудочной железы, так как именно они занимаются его расщеплением. Кроме того, нерасщепленный крахмал создает условия для активизации йодофильной флоры. Креаторея развивается при недостаточности фермента поджелудочной железы трипсина, который участвует в переваривании белков в тонком кишечнике, а также активирует проферменты поджелудочной железы. Появление признаков стеатореи указывает на нарушение поступления в двенадцатиперстную кишку главного фермента, участвующего в разложении жиров пищи (триглицеридов) на глицерин и высшие жирные кислоты, — панкреатической липазы. Данное состояние говорит о недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, атонии желчного пузыря или ДЖВП.

Высокие показатели наличия перегиба желчного пузыря и развития АД могут быть связаны с тем, что при данной патологии развивается холестаз, приводящий к уменьшению поступления желчных кислот в дуоденальный просвет, замедлению

двигательной активности тонкой (особенно двенадцатиперстной) и толстой кишок, которые принимают активное участие в пристеночном пищеварении, развитию дуоденостаза, хроническому панкреатиту со снижением активности панкреатических ферментов. В связи с тем что желчные кислоты обладают и бактериостатической функцией, при недостаточном их поступлении развивается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что поддерживает и ухудшает течение АД за счет накопления в просвете кишки еще большего количества провоспалительных интерлейкинов и их проникновения в кровоток.

В настоящее время имеется достаточно много данных о наличии коморбидности АД и заболеваний ЖКТ у детей. Но для разработки четкого комплексного подхода к терапии АД, включающей коррекцию состояния микрофлоры кишечника, регуляцию органов ЖКТ и желчевыводящей системы, необходимо продолжать проводить статистическую работу на территории регионов Российской Федерации. В ходе исследования были получены данные о наличии коморбидности АД и заболеваний органов ЖКТ у детей в возрасте от одного месяца до 16 лет, проживающих на территории Курска и Курской области.

РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено наличие коморбидности АД и заболеваний органов ЖКТ у детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, проживающих на территории Курска и Курской области.

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным результатом исследования является установление достоверных взаимосвязей между развитием АД, ухудшением его течения и наличием патологических изменений в работе органов ЖКТ на основании выявленных у пациентов статистически значимых корреляционных связей возраста с развитием дискинезии кишечника ($r_s = 0,120343$, $p = 0,012009$), связи между наличием воспалительных изменений в поджелудочной железе и развитием гастродуоденита ($r_s = 0,201054$, $p = 0,00023$), дискинезией кишечника ($r_s = 0,153629$, $p = 0,001309$) и стеатореей ($r_s = 0,099432$, $p = 0,038172$), между дисбактериозом и дискинезией кишечника ($r_s = 0,117144$, $p = 0,014500$), гастродуоденитом и ДЖВП ($r_s = 0,123975$, $p = 0,009815$), дисфункцией сфинктера Одди и развитием воспалительных изменений в поджелудочной железе ($r_s = 0,148024$, $p = 0,001965$).

При любой степени тяжести АД в настоящем исследовании дети предъявляли жалобы на боли и вздутие в животе, нарушение стула, изжогу; данные симптомы диспепсии усиливались по мере возрастания степени тяжести АД. При анализе копрограмм в разных процентных соотношениях, но при всех степенях тяжести выявлялись краторея, стеаторея, йодофильная флора, крахмал в кале, что говорит о нарушении пищеварения из-за повреждения поджелудочной железы, желчного пузыря и желчевыводящих путей, замедления двигательной активности тонкой и толстой кишок, что подтверждают линейно зависимость от тяжести АД показатели АСТ, ЩФ и амилазы. По данным инструментальных исследований обратила на себя внимание высокая доля наличия реактивного панкреатита, гастродуоденита и перегиба желчного пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных данных можно сделать вывод, что как наличие патологических изменений в системе ЖКТ является фактором риска развития АД или ухудшения его течения, так и сам АД приводит к снижению эффективности работы тканей и органов ЖКТ, так как и в том и в другом случае имеет место повышение аллергической нагрузки на организм, поврежде-

дающей ткани и органы, в связи с чем можно сделать вывод о взаимосвязи АД и заболеваний органов ЖКТ. Исходя из полученных данных, необходимо уделять пристальное внимание диагностике расстройств работы ЖКТ у детей с клиническим диагнозом «атопический дерматит» и предупреждать их развитие на как можно более ранних стадиях. **ЛВ**

Вклад авторов:

Богомазов А. Д. — сбор материала, разработка дизайна публикации, проверка критически важного содержания статьи, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста статьи.

Працко О. В. — обработка данных, разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста статьи.

Authors contribution:

Bogomazov A. D. — collecting materials, developing the design of the publication, checking the critical content of the article, reviewing publications on the topic of the article, conducting research, writing and editing the text of the article.

Pratsko O. V. — data processing, development of publication design, review of publications on the topic of the article, conducting research, writing and editing the text of the article.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2020. 81 с.
Federal clinical recommendations on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Moscow: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, 2020. 81 p. (In Russ.)
2. Бельмер С. В., Корниенко Е. А. Органы пищеварения как мишень аллергического процесса. Практика педиатра. 2019; (2): 3-6.
Belmer S.V., Kornienko E.A. Digestive organs as a target of allergic process. Praktika pediatria. 2019; (2): 3-6. (In Russ.)
3. Полятыкина О. В. Изменения вегетативной регуляции у детей с атопическим дерматитом и их диагностическая значимость в оценке тяжести заболевания: автореферат дисс. ... к.м.н. Иваново, 2005. 18 с. EDN NIAWVP.
Polyatykina O. V. Changes in vegetative regulation in children with atopic dermatitis and their diagnostic significance in assessing the severity of the disease: dissertation abstract. Candidate of medical sciences Ivanovo, 2005. 18 p. EDN NIAWVP. (In Russ.)
4. Аксенова О. И., Марченко В. Н., Монахов М. К. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных атопическим дерматитом. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (4): 15-17.
Aksenova O. I., Marchenko V. N., Monakhov M. K. State of vegetative nervous regulation in patients with atopic dermatitis. Vestnik sovremennoi klinicheskoy meditsiny. 2014; 7 (4): 15-17. (In Russ.)
5. Осипова Л. С. Особенности патогенетического лечения аллергических заболеваний на фоне патологии желудочно-кишечного тракта. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2011; 1 (358): 32-36.
Osipova L. S. Features of pathogenetic treatment of allergic diseases against the background of gastrointestinal tract pathology. Novosti meditsiny i farmatsii. Gastroenterologiya. 2011; 1 (358): 32-36. (In Russ.)
6. Алексеева А. А. Применение энтеросорбентов в комплексной терапии атопического дерматита. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (2): 151-154.
Alexeeva A. A. Application of enterosorbents in the complex therapy of atopic dermatitis. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2012; 11 (2): 151-154. (In Russ.)
7. Дрынов Г. И., Ушакова Д. В., Слатушенская И. Е., Иванюшина О. К. Патогенез аллергических заболеваний у пациентов с патологией пищеварительного тракта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; (2): 139-143.
Drynov G. I., Ushakova D. V., Slatushenskaya I. E., Ivanyushina O. K. Pathogenesis of allergic diseases in patients with digestive tract pathology. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2014; (2): 139-143. (In Russ.)
8. Катина М. М., Потрохова Е. А., Антонов О. В., Грибовская Е. Г. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012; 91 (2): 107-110.
Katina M. M., Potrokhova E. A., Antonov O. V., Gribovskaya E. G. Atopic dermatitis in children: epidemiologic aspects. Pediatria. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2012; 91 (2): 107-110. (In Russ.)

9. Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Швецова Н. В. Атопический дерматит у детей раннего возраста. Вятский медицинский вестник. 2002; (2): 19-24.
Illek Ya. Yu., Zaitseva G. A., Shvetsova N. V. Atopic dermatitis in young children. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2002; (2): 19-24. (In Russ.)
10. Тамразова О. Б., Глухова Е. А. Уникальная молекула филаггрина в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2021; (6): 102-110.
Tamrazova O. B., Glukhova E. A. Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis. Klinicheskaya Dermatologiya i venerologiya. 2021; 20 (6): 102-110. (In Russ.)
11. Филимонова Т. М., Елисютина О. Г., Феденко Е. С. и др. Локальный и системный иммунный ответ у больных тяжелым атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал. 2011; (5): 10-15.
Filimonova T. M., Elisyutina O. G., Fedenko E. S., et al. Local and systemic immune response in patients with severe atopic dermatitis. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal. 2011; (5): 10-15. (In Russ.)
12. Жестков А. В., Побежимова О. О. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 4: 4-11.
Zhestkov A. V., Pobezhimova O. O. Influence of intestinal microbiota composition on immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2021; 4: 4-11. (In Russ.)
13. Рыбакова Т. Н. Нарушение противомикробной резистентности и её коррекция при атопическом дерматите у детей раннего возраста: автореферат дисс. ... к.м.н. Пермь, 2015. 22 с.
Rybakova T. N. Antimicrobial resistance disorder and its correction in atopic dermatitis in young children: dissertation abstract. ... Candidate of medical sciences. Perm, 2015. 22 p. (In Russ.)
14. Миллер Д. А., Петрова М. Б., Миллер Т. М., Некрасова И. Л. Динамика уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови при хроническом воспалительном процессе в желудке. Тверской медицинский журнал. 2016; (5): 82-87.
Miller D. A., Petrova M. B., Miller T. M., Nekrasova I. L. Dynamics of blood serum alkaline phosphatase level in chronic inflammatory process in the stomach. Tverskoi meditsinskiy zhurnal. 2016; (5): 82-87. (In Russ.)
15. Kennedy E. A., Connolly J., Hourihane J. O., et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139 (1): 166-172.

Сведения об авторах:

Богомазов Алексей Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 305000, Курск, ул. Карла Маркса, 3; педиатр, аллерголог-иммунолог высшей категории, главный внештатный детский аллерголог-иммунолог комитета здравоохранения Курской области; bogomazov71@mail.ru
Працко Олеся Владимировна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 305000, Курск, ул. Карла Маркса, 3; olesya.pratsko@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksei D. Bogomazov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karla Marksa Str., Kursk, 305000, Russia; pediatrician, allergist-immunologist of the highest category, chief freelance pediatric allergist-immunologist of the Kursk Region Health Committee; bogomazov71@mail.ru
Olesya V. Pratsko, 6th year student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karla Marksa Str., Kursk, 305000, Russia; olesya.pratsko@yandex.ru

Поступила/Received 20.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 19.12.2023

Принята в печать/Accepted 22.12.2023

Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 1

Н. Г. Астафьева¹
И. Э. Михайлова²
Е. О. Гайсина³
И. А. Перфилова⁴
Е. Н. Удовиченко⁵

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Резюме

Введение. Лейкотриены — липидные медиаторы, образующиеся при активации 5-липоксигеназного пути метаболизма арахидоната. Эти универсальные медиаторы широкого спектра действия влияют практически на все аспекты биологии млекопитающих. В клинической аллергологии и иммунологии они наиболее известны своей ролью в течении иммунозависимых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Результаты. Краткая история их открытия и изучение роли антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и его аналогов), выявление их терапевтического эффекта и возможных нежелательных явлений служат важной иллюстрацией для понимания включения монтелукаста в национальные, международные клинические рекомендации и консенсусы. Монтелукаст — антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1, ингибирует эффекты лейкотриенов и широко используется для лечения астмы и аллергического ринита, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вмешивается в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые лейкотриенами в различных клетках и тканях человеческого организма. В последние годы наблюдается новая терапевтическая стратегия — репозиционирование существующих препаратов. Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к развитию клинических исследований, направленных на повторное использование монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности, для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях по нейровоспалению привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цистеиниловых лейкотриенов участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных/неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия. В данном обновленном обзоре также освещаются исследования терапевтического потенциала монтелукаста, выходящие за рамки клинических рекомендаций по лечению ринита и астмы.

Ключевые слова: аллергический ринит, фенотипы астмы, лейкотриены, монтелукаст.

Для цитирования: Астафьева Н. Г., Михайлова И. Э., Гайсина Е. О., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н. Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 1. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 15-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.002>

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

Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 1

Natalia G. Astafieva¹Irina E. Mikhailova²Ekaterina O. Gaisina³Irina A. Perfilova⁴Ekaterina N. Udovichenko⁵¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Abstract

Background. Cysteine leukotrienes are lipid mediators formed upon activation of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonate metabolism. These are universal mediators with a wide spectrum of action, affecting almost all aspects of mammalian biology. In clinical allergy and immunology they are best known for their role in the formation of immune-related diseases of the upper and lower respiratory tract.

Results. A brief history of their discovery and study of the role of leukotriene receptor antagonists (montelukast and its analogs), identification of their therapeutic effect and possible undesirable effects are an important illustration for understanding the inclusion of montelukast in national, international clinical guidelines and consensuses. Montelukast is a cysteinyl-leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits the effects of leukotrienes and is widely used for the treatment of asthma and allergic rhinitis; it is included in the clinical guidelines for the treatment of these diseases. The drug interferes with molecular signalling pathways produced by leukotrienes in various cells and tissues of the human body. In recent years, a new therapeutic strategy has been observed — repositioning of existing drugs. The anti-inflammatory effects of montelukast are not limited to the respiratory system, but are more systemic in nature, which has led to the development of clinical studies aimed at the reuse of montelukast for the treatment of various inflammatory conditions, particularly for the treatment of several neurodegenerative diseases. Recent advances in neuroinflammation research have led to the discovery of several novel inflammatory pathways regulating many cerebral pathologies. Through pharmacological and genetic studies, cysteinyl leukotriene receptors have been shown to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative/neurological diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis and epilepsy. This updated review will also highlight research into the therapeutic potential of montelukast beyond clinical guidelines for rhinitis and asthma.

Keywords: allergic rhinitis, asthma phenotypes, leukotrienes, montelukast.

For citation: Astafieva N. G., Mikhailova I. E., Gaisina E. O., Perfilova I. A., Udovichenko E. N. Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 1. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.002>

Conflict of interests. Not declared.

Лейкотриены (ЛТ) являются липидными медиаторами, которые образуются из арахидоновой кислоты при активации 5-липоксигеназного (5-ЛО) пути метаболизма. Эти важные провоспалительные медиаторы изучаются уже более 85 лет. За это время установлена структура этих важнейших компонентов липидной системы, получивших название благодаря конъюгированной триеновой структуре и тому, что они были выделены из лейкоцитов. Идентифицированы две основные подгруппы ЛТ: цистеиновые ЛТ (цисЛТ — LTC₄, LTD₄, LTE₄) и LTA₄, LTB₄, описан путь их полного синтеза [1].

Было показано, что после образования воспалительного каскада цисЛТ, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах (гладких мышц легких, макрофагов и др.), проявляют свою активность и играют центральную роль при бронхиальной астме (БА), рините, хроническом неспецифическом системном воспале-

нии, которое является основой развития многих хронических заболеваний [2].

В клинической практике ЛТ рассматриваются как сильные бронхоконстрикторы и стимуляторы воспаления. Они увеличивают проницаемость сосудов, продукцию слизи в бронхах и могут способствовать ремоделированию дыхательных путей. Их хемотаксическое действие на различные клетки воспаления (эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы) способствует поддержанию хронического воспаления в дыхательных путях (ДП). Эта биологическая активность предполагает важную роль ЛТ в патогенезе аллергического и неаллергического воспаления.

Действие ЛТ подавляется блокадой метаболических путей или ингибированием ЛТ-рецепторов (ЛТР). После тщательного исследования в клинических испытаниях у больных БА появился по сути новый класс противоастматических препаратов — антилейкотриеновые препараты, среди которых

заметное место принадлежит монтелукасту — антагонисту ЛТ-рецепторов (АЛТР). Было показано, что монтелукаст эффективно ингибирует ранние и поздние реакции, вызванные аллергеном, гиперреактивность ДП и их воспаление, вызванное аллергеном. Монтелукаст оказался эффективным в ослаблении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, и астматических реакций, вызванных ацетилсалициловой кислотой. В клинических исследованиях монтелукаст ослаблял спонтанную бронхоконстрикцию, уменьшал симптомы болезни и использование бронхорасширяющих бета-2-агонистов, влиял на частоту тяжелых обострений БА.

Накопление обширнейшего клинического материала, соответствующего требованиям доказательной медицины, завершилось решением о включении антилейкотриеновых препаратов, в том числе и монтелукаста, в национальные, международные клинические рекомендации (КР) по лечению больных БА и аллергическим ринитом (АР). Стратегия применения лекарственных средств (ЛС) при этих заболеваниях детально отражена не только в соответствующих КР и стандартах, но и в многочисленных публикациях по этой теме.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов возникновения воспалительного процесса и участия ЛТ в развитии ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), новой коронавирусной инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, привело к пересмотру взглядов на возможности использования известной молекулы монтелукаста (кроме БА и АР) по новым показаниям [3].

Научные исследования — это перманентный процесс. Важно, чтобы на основе критического анализа существующих представлений осуществлялся их пересмотр, отбор лучшего, шел поиск эффективных и прогрессивных подходов. Монтелукаст считается эффективным и хорошо переносимым препаратом. Однако антагонисты ЛТР продолжают изучаться с точки зрения их общего воздействия на пациента, которое необходимо знать для полной оценки безопасности. В последние годы были опубликованы данные о нежелательных явлениях (НЯ) при приеме монтелукаста, рекомендации и согласительные документы экспертов, которые позволяют клиницистам, назначающим этот препарат, и пациентам при его приеме оптимизировать выбор лечебной тактики [4, 5].

В предлагаемом обзоре мы сосредоточились на результатах исследований роли цисЛТ как важных провоспалительных медиаторов во врачебной практике, обнадеживающих результатах клинических исследований и безопасном оптимальном клиническом использовании антагонистов рецепторов ЛТ.

ОТКРЫТИЕ ЛЕЙКОТРИЕНОВ И РАЗРАБОТКА АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ СРЕДСТВ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исторический взгляд на развитие аллергии, иммунозависимого воспаления важен для формирования мировоззренческой позиции ученого и клинициста, для оценки эволюции научной мысли, ее взаимосвязи и взаимодействия с медицинской практикой для обоснования приоритетов в открытиях и разработке фундаментальных теорий и новых технологий лечения.

В 1938 г. немецкий и австралийский ученые Вильгельм Фельдберг и Чарльз Келлауэй, исследуя в Австралии эффекты яда кобры на морских свинках, выделили мощный бронхоконстриктор, действующий медленно и продолжительно. Ученые предложили назвать его медленно реагирующим

веществом анафилаксии (МРС-А), или SRS-A (Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis) [6].

В 1940 г. Kellaway и Trethewie описали появление МРС-А при обработке сенсibilизированной ткани соответствующим антигеном (АГ) [7].

После Второй мировой войны изучение МРС-А было продолжено и установлено, что АГ-индуцированное сокращение бронхов у астматиков только частично редуцируется антигистаминными препаратами. Кроме гистамина другим возможным медиатором БА является МРС-А [8].

Исследуя условия образования МРС-А, А. Д. Адо и Л. М. Ишимова (1964) [9] выделили субстанцию из легких сенсibilизированных животных, а W. Brocklehurst [10] выделил МРС-А из легочной ткани больного БА после проведения ингаляционной провокации аллергеном. Этим исследованием он подтвердил, что МРС-А обладает выраженным бронхоконстрикторным действием и является важным медиатором в развитии аллергического воспаления у больных БА.

Изучение липидных медиаторов продемонстрировало, что МРС-А возникает из нестабильного эпоксидного интермедиата при образовании метаболитов дигидроксильированной арахидоновой кислоты в лейкоцитах. В ходе научного сотрудничества была определена стереохимия МРС-А. Термин «лейкотриены» был введен шведским биохимиком Бенгтом Ингемаром Самуэльсоном для структур, содержащих три двойные связи — триены, которые генерируются лейкоцитами [11].

В 1982 г. Самуэльсон совместно с Бергстрёмом (который впервые изолировал простагландины и показал, что они являются элементами целой физиологической системы), и Джоном Вейном (открывшим ингибирующее действие аспирина на образование простагландинов и тромбоксана А₂) получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся простагландинов и связанных с ними биологически активных веществ» [12].

ЛТИ, образующиеся в нейтрофилах, базофилах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах, тучных и других клетках имеют определенные различия. По химическому строению выделяют две группы ЛТ. Первая представлена пептидными (цистеиниловыми ЛТ — ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄), а вторая — это ЛТ без пептидов — ЛТА₄ и ЛТВ₄. Стимулируют их синтез различные АГ и воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, и фактор некроза опухоли). Схема образования ЛТ и структура цистеиниловых ЛТ представлены на рис. 1А и 1Б.

На рис. 1А показано, как под действием фосфолипазы А₂ из фосфолипидов плазматической мембраны высвобождается арахидоновая кислота (АК), которая затем расщепляется разнообразными оксигеназами, активность которых может быть различной в разных типах клеток. Под влиянием липоксигеназы 5 (5-ЛО) в тучных клетках, моноцитах, лимфоцитах, базофилах и нейтрофилах происходит трансформация АК в промежуточное соединение 5-гидропероксизейкозатетраеновую кислоту с последующим образованием из него ЛТА₄. Его молекула является нестабильным алкил-эпоксидом и может использоваться в синтезе других ЛТ. Под действием лейкотриен-А₄-гидролазы ЛТА₄ преобразуется в провоспалительный ЛТВ₄. В альтернативном синтетическом пути из ЛТА₄ образуется ЛТС₄ под действием глутатион-S-трансферазы. Поскольку ЛТА₄ способен диффундировать между клетками, его образование и последующее превращение может проходить и в разных клетках.

Внутриклеточная компартментализация 5-ЛО варьирует в зависимости от типа клеток. 5-ЛО преимущественно

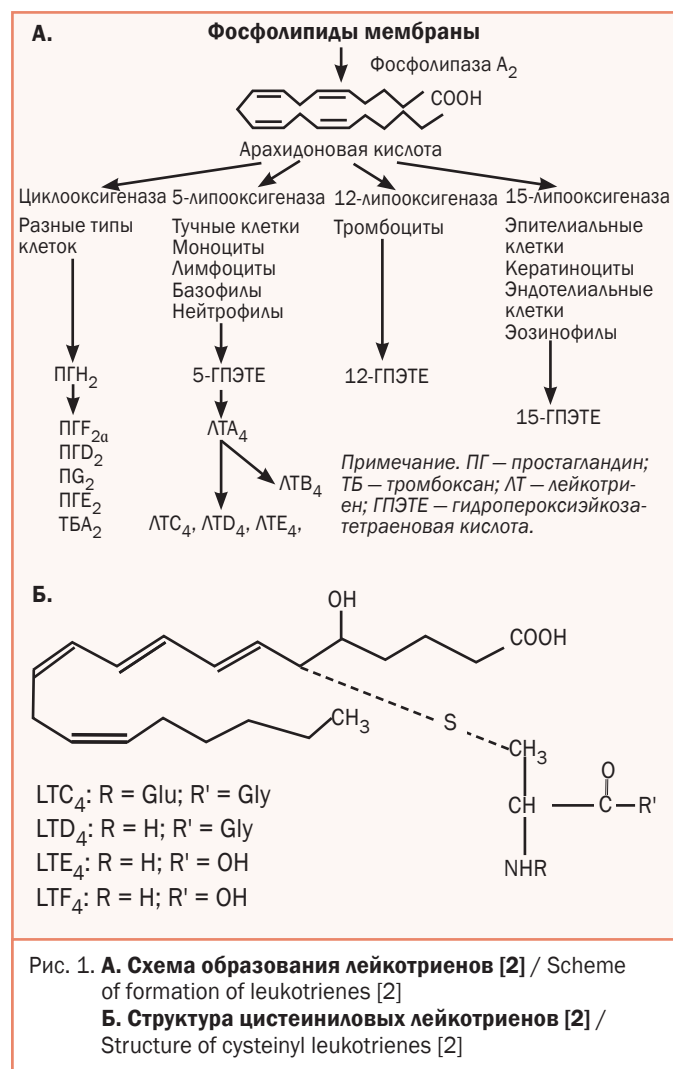


Рис. 1. **А. Схема образования лейкотриенов [2] / Scheme of formation of leukotrienes [2]**
Б. Структура цистеиниловых лейкотриенов [2] / Structure of cysteinyl leukotrienes [2]

экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, макрофагах и тучных клетках. Эозинофилы и тучные клетки могут производить большое количество ЛТС₄ из эндогенного пула АК [13]. Бронхиальные фибробласты, конститутивно экспрессируют 5-ЛО; белок, активирующий 5-ЛО (five-lipoxygenase-activating protein — FLAP), гидролазу ЛТА₄ [14].

ЦисЛТ (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄), структура которых представлена на рис. 1Б, могут вызывать бронхоконстрикцию, усиливать секрецию слизи, способствовать отеку слизистой ДП и вызывать миграцию эозинофилов в ДП. Другие продукты липооксигеназного превращения АК известны как потенциальные хемотаксические агенты и секретолитики. Путь полного синтеза цисЛТ высокоактивен в некоторых типах воспалительных клеток и активируется при аллергическом воспалении ДП; другие типы клеток (тромбоциты и эндотелиальные клетки) хотя и не имеют полного синтетического пути, могут продуцировать цисЛТ из химически реактивного промежуточного продукта ЛТА₄ посредством механизмов межклеточного переноса [1]. Биологическая активность цисЛТ затрагивает верхние и нижние ДП, сердечно-сосудистую систему. Выявлено участие лейкотриенового пути в патогенезе атеросклероза, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности [15], нейровоспаления, опухолей, реакций врожденного иммунитета [3] и других патологических процессах.

РЕЦЕПТОРЫ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разнообразные биологические эффекты, как правило, вызываются связыванием молекулы ЛТ со специфическими рецепторами. Выделяют два подкласса рецепторов ЛТ [16]. К первому подклассу относятся рецепторы к ЛТВ₄, называемые рецепторами ВЛТР. Активация ВЛТР может способствовать развитию воспаления при аллергических заболеваниях, не реагирующих на глюкокортикоиды [17], включая стероидорезистентную БА. Однако биологическое значение такого пути активации при БА еще предстоит уточнить. Несмотря на отсутствие рабочих моделей связывания лигандов с этими рецепторами, рецепторы ЛТВ₄ (BLT1R — ВЛТ1Р и BLT2R — ВЛТ2Р) считаются перспективными мишенями в разработке новых ЛС, эффективных при аллергических и воспалительных заболеваниях. Основное биологическое действие ЛТВ₄ заключается в стимуляции хемотаксиса, активации макрофагов и синтезе хемокинов и цитокинов. Считается, что он играет важную роль в формировании гнойного воспаления, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний.

Во второй подкласс входят два других подтипа лейкотриеновых рецепторов, активность которых модулируется пептидными ЛТ. Цистеинил-лейкотриеновые рецепторы (CysLTR — цисЛТР) представляют собой мембранные белки из семейства рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors — GPR). Два типа цисЛТР (цисЛТ1Р и цисЛТ2Р), детально ранее охарактеризованные, имеют около 40% гомологии по последовательности, но немного отличающуюся специфичность и экспрессию в организме. Данные рецепторы участвуют в воспалительных реакциях, особенно детально описана их роль в развитии БА, АР и сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

ЛТС₄ является агонистом цисЛТР1, тогда как ЛТД₄ связывает цисЛТР1 и цисЛТР2. ЛТЕ₄ описан как агонист третьего типа рецептора цисЛТР3 (также известного как рецептор GPR99, гомологичный семейству нуклеотидных рецепторов, связанных с G-белком) и пуриnergических рецепторов GPR17 и P2Y12. Для третьего типа рецепторов антагонисты пока не выявлены [21–23].

Учитывая, что цисЛТР участвуют в патофизиологии различных респираторных аллергических заболеваний, включая БА, астму физической нагрузки и аспириновую астму, АР, а также атопический дерматит (АД), аллергический конъюнктивит и анафилаксию, и имеют перекрывающие эффекты с рецептором ЛТВ₄ в плане влияния на иммунный ответ [24], их экспрессию в большинстве тканей, особенно в легких, аппендиксе, пищеводе, желчном пузыре, лимфатических узлах, селезенке и мочевом пузыре, становится понятным интерес к препаратам, действующим на лейкотриеновую систему. Создание антилейкотриеновых препаратов (или модификаторов ЛТ — leukotriene modifiers) явилось результатом значительных успехов огромного числа специалистов теоретической и клинической медицины [25].

Можно выделить два пути подавления активности ЛТ (рис. 1): первый — ингибировать их синтез, воздействуя на ферментную систему (пока удалось ингибировать только фермент 5-ЛО), а второй — препятствовать связыванию ЛТ с их рецепторами при действии антагонистов.

Антагонистами цисЛТР1 являются «лукасты» (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, побилукаст и МК571), а антагонистами цисЛТР2 — препарат НАМ13379. Известны также двойные антагонисты — BAY-u9773 и гемилукаст [26].

Однако селективность и эффективность ВАУ-и9773 и гемилукаста в отношении ЦисЛТ человека ниже по сравнению с монтелукастом [27], поэтому для оценки фактических данных по эффективности и безопасности использования антилейкотриеновой терапии в аллергологической практике ниже будет представлен обзор исследований наиболее применяемого во всем мире и присутствующего на российском рынке монтелукаста.

Монтелукаст натрия является мощным селективным антагонистом ЦисЛТ1Р для перорального применения, который опосредует бронхоконстрикторное и провоспалительное действие цисЛТ при БА и АР. Монтелукаст натрия (МК-0476, L-706631) появился в России и других странах под торговой маркой Singulair от компании Merck Sharp & Dohme. Эмпирическая формула — $C_{35}H_{35}Cl.N.Na.O_3S$ с относительной молекулярной массой 608,18. Структурная формула — (R)-1-[[1-(3-(2-(7-хлор-2-хинолинил)этинил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил) натриевая соль пропил [тиометил] циклопропануксусной кислоты (рис. 2).

Монтелукаст зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в Государственном реестре лекарственных препаратов РФ присутствуют оригинальный препарат Сингуляр и большое количество дженериков (Монтелукаст, Монлер, Монтевелл, Монтелюст, Глемонт, Монте-Р, Алмонт, Монтеласт, Экалуст, Синглон, Монтелар, Сингулекс и др.) [28].

Систематизируя современные знания о монтелукасте, целесообразно начать анализ оценки его эффективности при БА в качестве той области респираторной медицины, где первоначально начиналось клиническое применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

МОНТЕЛУКАСТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

ЦисЛТ (ЛТД4, LTC4, LTE4) обладают мощным биологическим действием, формируя бронхоспазм, воспалительные клеточные реакции, ремоделирование ДП. Чтобы ответить на вопрос, может ли блокада монтелукастом рецептора к цисЛТ

повлиять на эти последствия воспаления при БА, был проведен ряд исследований, результаты которых приводятся ниже.

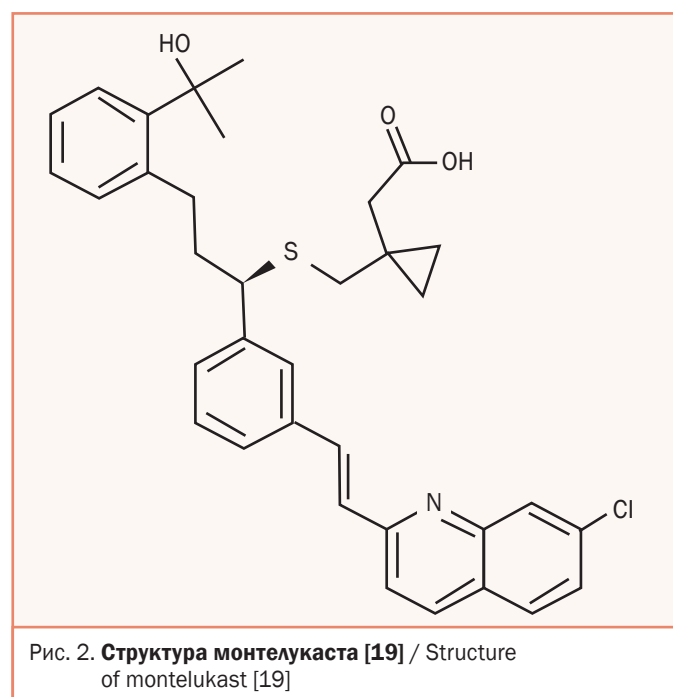
ЛЕЙКОТРИЕНЫ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ

С момента открытия МРС-А и уточнения роли лейкотриенов в бронхоспазме было показано, что все ЦисЛТ являются чрезвычайно мощными бронхоконстрикторами, патогенетически значимыми как для БА, так и другой аллергии. Антилейкотриеновая терапия ингибировала антиген-индуцированные сокращения паренхимы легких активно сенсибилизированных морских свинок. Комбинация антигистаминных препаратов с антагонистами ЦисЛТ1Р блокировала основной компонент индуцированного антигеном сокращения [29]. Исследования *in vitro*, на экспериментальных моделях и в естественных условиях радикально изменили наше представление о роли бронхоспазма в механизмах развития БА.

Бронхоспазм — это не просто симптом, а важный патофизиологический механизм развития БА. Компрессия эпителия дыхательных путей при бронхоспазме, механический стресс становятся триггерами активации и высвобождения факторов роста, в результате чего усиливается клеточная пролиферация, происходит аккумуляция внеклеточных матричных белков и дифференцировка бокаловидных клеток. Эти эффекты имеют важное значение для ремоделирования ДП независимо от воспалительной реакции. У больных БА и людей без нее стимуляция ЛТД4 приводит к сокращению и пролиферации гладких мышц, отеку, миграции эозинофилов и повреждению слоя слизи в легких. При связывании с ЛТР монтелукаст ингибирует описанные эффекты ЛТ. Ранговый порядок сродства к ЛТ: ЛТД4 >> LTE4 = LTC4 >> ЛТВ4. По данным исследований у пациентов с БА, дозы монтелукаста 10 мг вызывают значительное ингибирование бронхоконстрикции, вызванной ЛТД4. Кроме того, в перекрестном исследовании монтелукаст вызывал ингибирование как ранней, так и поздней фазы бронхоконстрикции, вызванной воздействием АГ [30].

Доказательства положительного влияния монтелукаста на бронхоспазм и воспаление получены в контролируемых исследованиях: установлено, что монтелукаст значительно сокращает применение бронхолитических бета-2-агонистов ($p < 0,001$), уменьшает симптомы БА ($p = 0,001$), количество эозинофилов в крови ($p = 0,009$) и значительно увеличивает утренний пиковый объем выдоха ($p = 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что монтелукаст уменьшает эозинофильное воспаление ДП и улучшает клинические симптомы. Его эффективность при лечении БА может быть частично обусловлена влиянием на воспаление ДП [31].

Монтелукаст оказывает разнообразные эффекты на антиген-индуцированные моторные/сократительные и воспалительные реакции в ДП морских свинок [32]. Монтелукаст ингибирует действие ЛТД4 (LTD4) путем обратимого связывания с рецептором к цисЛТ в легких и бронхах, как это было установлено на модели мышинной БА, подавляя эозинофильное воспаление [33]. АЛТР, широко используемые при лечении пациентов с БА, отвечают вариательной реакцией на эти препараты, что связано с генетическими факторами. Хорошо известно, что астма является гетерогенным заболеванием с разными фенотипами болезни. Пациенты существенно различаются по генетическому полиморфизму, восприимчивости к отдельным лекарствам и т. д. Единые, стандартизированные



ванные методы лечения часто оказываются неэффективными, а иногда и наносят прямой ущерб пациентам вследствие развития побочных эффектов. Сложные взаимодействия генов и окружающей среды приводят к появлению разных фено- и эндотипов БА, обладатели которых по-разному реагируют на одно и то же лечение. Многочисленные исследования выявили фармакогеномные и эндофенотипические факторы, которые определяют ответ на лечение стандартными методами терапии БА. Недавние достижения в области биологических препаратов позволили разработать более индивидуальный подход к лечению больных БА средней и тяжелой степени, принимая во внимание клинические особенности и измеримые биомаркеры [34].

Полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) — мощный инструмент для выявления новых фармакогенетических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В проведенном исследовании использовали GWAS для идентификации новых SNP, связанных с реакцией на АЛТ монтелукаст у астматиков. С помощью GWAS был идентифицирован новый фармакогеномный локус, ассоциированный с улучшением ответа на монтелукаст при БА [35].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ

Потенциальные последствия лечения антилейкотриеновыми препаратами, воздействующими на бронхоспазм и воспаление, могут оказаться столь же важными для влияния на ремоделирование. Утолщение гладкомышечного слоя стенки бронхов представляет собой характерную черту ремоделирования ДП при БА. О развитии ремоделирования можно судить по изменениям тканей и клеток, являющихся структурными элементами ДП (увеличение массы гладкомышечных клеток и отложения коллагена, фиброз субэпителиального слоя и прилежащего интерстиция, гипертрофия и гиперплазия моноцитов, гиперплазия миофибробластов, слизистая метаплазия). Ремоделирование коррелирует с тяжестью заболевания и постепенным снижением функции легких, связанным с БА и ХОБЛ. Хотя современные лекарства от этих заболеваний устраняют сокращение и воспаление ДП, ни одно из них эффективно не предотвращает и не обращает вспять проявления ремоделирования.

Ряд исследований на экспериментальных моделях животных убедительно показал, что блокада монтелукастом цисЛТ₁Р приводила к обратному развитию ключевых структурных признаков ремоделирования, резистентных к терапии кортикостероидами. Монтелукаст угнетает увеличение массы гладкомышечных клеток стенки бронха на модели, индуцированной аллергеном перестройки ДП у мышей [36, 37].

Доказательные исследования эффективности использования антагонистов цистеиниловых рецепторов позволили монтелукасту занять прочную позицию во многих национальных и международных КР в качестве базисной монотерапии или в комбинации с другими препаратами при лечении БА у взрослых и детей. На развитие воспаления влияют различные факторы: возраст, органы-мишени, типы аллергенов, частота и интенсивность воздействия аллергенов, воздействие неспецифических триггеров, сопутствующие инфекции.

Ответ различных пациентов на препараты контроля БА может варьировать в широких пределах в зависимости от ее фено- и эндотипа (например, аспириновая астма, фенотип астмы с ожирением, астма физического усилия, или бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой) [38].

АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСОБЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА у пациентов, чувствительных к аспирину или иным нестероидным противовоспалительным препаратам

Существует много терминов для обозначений БА с реакциями гиперчувствительности к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам — НПВП (аспириновая астма, триада Самтера, аспирин-обостряемое респираторное заболевание, или AERD, аспирин-провоцируемое респираторное заболевание и др.) [39]. Целевая группа Европейской академии аллергии и клинической иммунологии и Всемирной организации здравоохранения (ЕААКИ/ВОЗ — ЕААСI/WAO) рекомендует использовать аббревиатуру NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), что в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или — в более адаптированном варианте — «усугубляемое НПВП респираторное заболевание» [40]. В качестве русскоязычного эквивалента для обозначения обостряющихся от приема аспирина и НПВП респираторных заболеваний мы будем использовать русскоязычную аббревиатуру Н/АОРБ (НПВС и Аспирином Обостряемая Респираторная Болезнь) как наиболее близкую к оригинальным англоязычным вариантам AERD и NERD [41].

Важно четко представлять, что аспирин и НПВС лишь усугубляют, ухудшают течение и способствуют обострениям БА, но не являются ее первопричиной, поэтому исключение контакта с НПВП не приводит к разрешению БА или хронического риносинусита. БА в группе пациентов с Н/АОРБ (AERD) — более тяжелая, персистирующая, плохо обратимая, резистентная к терапии [42, 43]. Классическая клиническая триада (БА, полипоз носа и патогномоничные респираторные реакции на аспирин и другие ингибиторы циклооксигеназы-1) сопровождается высоким уровнем активации тучных клеток, продукции цисЛТ, активации тромбоцитов и тяжелым респираторным воспалением 2-го типа [44]. Работы, опубликованные в 2021–2022 гг., подтвердили критическую роль дисрегуляции липидных медиаторов и активации тучных клеток, расширяя наши представления о базофилах, макрофагах, дисрегуляции фибрина и пути 15-липоксигеназы в патогенезе заболеваний. Трансляционные исследования установили воспалительную гетерогенность в верхних и нижних ДП исходно и во время респираторных реакций, вызванных аспирином [45].

БА с коморбидным хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), обусловленная воспалением типа 2 (Т2), рассматривается как более тяжелый, зачастую трудноизлечимый фенотип. За последние два десятилетия инновационные технологии помогли дополнительно идентифицировать несколько различных клинических и воспалительных подгрупп для ускорения разработки более эффективных персонализированных методов лечения [46]. Для эндотипов с участием Т2-механизма оказались эффективными таргетные препараты (включая анти-IgE — омализумаб, анти-IL-5 — меполизумаб, реслизумаб; анти-IL5R — бенрализумаб; анти-IL-4Rα (анти-IL-4/IL-13 — дупилумаб) и анти-TSLP (тезепелумаб). Для эндотипов, не относящихся к Т2, ни один таргетный биологический препарат до сих пор не продемонстрировал последовательной клинической эффективности [47]. Появление биологических препаратов стало большим шагом вперед в лечении заболеваний верхних и нижних ДП 2-го типа, но эти препараты не являются решением проблемы всех заболеваний ДП.

Для персонализированной терапии других пациентов могут оказаться полезными антилейкотриены. Определение ключевой роли ЛТ в патогенезе Н/АОРБ расширило возможности

специфической и эффективной терапии указанного синдрома. Ингибиторы синтеза ЛТ, а также АЛТР подавляют ответ на провокацию аспирином [48, 49]. Дополнительное назначение монтелукаста к ингаляционным кортикостероидам (ИГКС) или ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) приводило к значительному уменьшению симптомов БА в течение 12 месяцев у всех пациентов, включенных в исследование [50]. АЛТР оказались эффективными также при полипозном риносинусите [51]. Таким образом, антилейкотриеновые ЛС остаются в линейке препаратов эффективной базисной терапии при Н/АОРБ.

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ

Взаимосвязь между БА и ожирением соответствует критериям коморбидности, включающим наличие причинно-следственных связей; общих факторов риска, обусловленных взаимодействием генетики и окружающей среды; дозозависимых взаимоотношений, биологической вероятности, соответствующей по времени последовательности наступления событий. Фенотип БА с ожирением характеризуется худшим контролем, снижением ответа на контролирурующие препараты ИГКС, наличием сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, а также метаболических и иммунных расстройств, связанных с ожирением, утяжелением течения заболевания (сезонные обострения, выраженность клинической симптоматики) [52].

Ассоциация между ожирением и БА не является обычным статистическим совпадением, систематическим сочетанием двух распространенных заболеваний [53]. В патогенезе различных воспалительных реакций при ожирении и БА активно участвуют цитокины жировой ткани. CXCL5 – цитокин, который производится жировыми клетками в ответ на ФНО, вырабатываемый резидентными макрофагами, может вызвать несколько осложнений, связанных с ожирением, таких как БА, атеросклероз, заболевания кишечника, колиты, СД и ретинопатии [54]. Обсуждаются различные механизмы:

- изменения в адипокинах;
- Т-хелперы типа 1 (Th-1) искажают воспаление ДП;
- более низкое соотношение асимметричного диметиларгинина и L-аргинина приводит к усилению окислительного стресса и снижению уровня физиологического оксида азота (NO), медиатора расширения гладких мышц;
- снижение функциональной остаточной емкости и резервного объема выдоха из-за избыточного абдоминального ожирения;
- воспаление ДП, связанное с интерлейкином-17;
- резистентность к стероидам и ослабленный ответ на митоген-активируемую протеинкиназу-фосфатазу-1 (МКР-1) [55].

Лечение включает в себя сочетание коррективы образа жизни, в том числе контроль веса, регулярную физическую активность и сбалансированную диету в сочетании с соответствующими лекарствами от БА [56]. Учитывая, что каждый шестой пациент с БА имеет ожирение, а увеличение дозы ИГКС или назначение системных ГКС не является оптимальным выбором, то монтелукаст для больного БА с ожирением или избыточным весом рассматривается как патогенетически обоснованный лечебный подход.

Терапевтический ответ на монтелукаст менее зависим от индекса массы тела (ИМТ), чем ответ на ИГКС [57, 58]. Иллюстрируют этот тезис результаты четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием рандомизированных 3073 взрослых пациентов со среднетяжелой БА, получавших монтелукаст (1439 человек), беклометазон (894

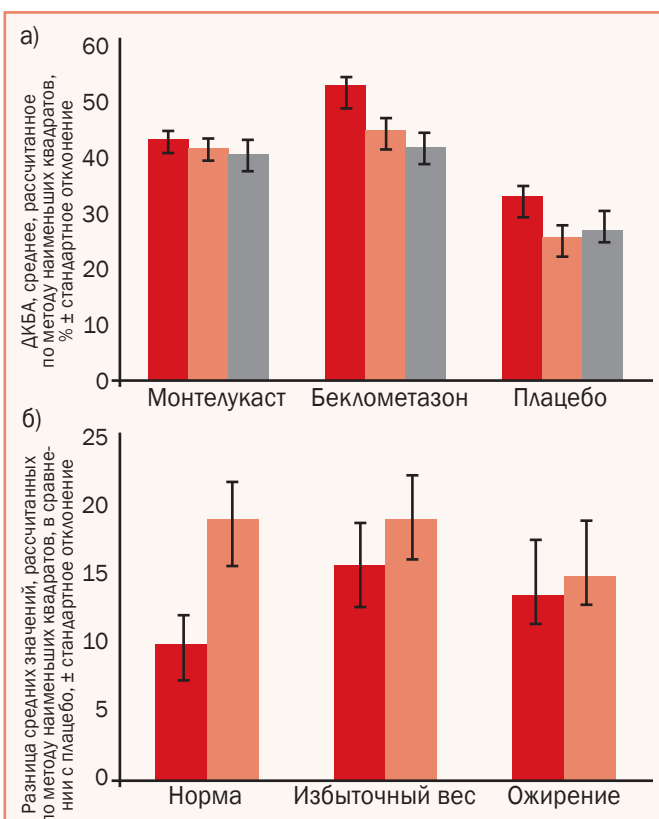


Рис. 2. Изменение числа дней контролируемой бронхиальной астмы (ДКБА) у пациентов с нормальным (черные столбики) и избыточным весом (темно-серые столбики) и ожирением (светлые столбики), получавших противовоспалительную терапию монтелукастом и беклометазоном (а) и плацебо-скорректированный расчет числа дней контролируемой астмы (фактическое значение минус плацебо) у больных с нормальным и избыточным весом и ожирением, принимавших монтелукаст (светлый столбик) и беклометазон (серый столбик) (б) [59] / Change in asthma-controlled days (ACD) to anti-inflammatory therapy with montelukast and beclomethasone in normal-weight (black bars), overweight (dark gray bars) and obese (light bars) patients (a) and placebo-adjusted calculation of days of controlled asthma (actual value minus placebo) in normal, overweight and obese patients on montelukast (light bar) and beclomethasone (gray bar) (b) [59]

или плацебо (740). Первичной конечной точкой было определение числа дней контролируемой БА. Лечебные группы были сбалансированы по ИМТ, демографическим характеристикам и параметрам контроля БА. На рис. 3 показано, что ИМТ может влиять на естественное течение БА, ее контроль (как это отражено в ответе на плацебо) и терапию ИГКС и АЛТР: с повышением ИМТ ответ на ИГКС снижается, а на монтелукаст не меняется.

Более широкое применение АЛТ-препаратов может быть альтернативой повышению дозы ИГКС. Резистентность к базисной терапии БА у больных с ожирением требует разработки новых направлений в оптимизации лечения таких пациентов. Существует недостаток биомаркеров для прогнозирования реакции на АЛТР, особенно у взрослых астматиков. Помимо антагонистов цисЛТ₁Р следует учитывать мишени, нацеленные на другие пути ЛТ [60].

МОНТЕЛУКАСТ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ, ВЫЗВАННОМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Респираторные симптомы в покое или во время физических упражнений могут ограничивать физические возможности, необходимые для нормального двигательного и психосоциального развития ребенка или взрослого. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), возникает во время физической нагрузки и включает сужение дыхательных путей. БФН встречается у тех, кто старше 6 лет, у 40–90% астматических пациентов и до 20% людей без астмы [61]. Наиболее частой причиной непереносимости физической нагрузки (помимо плохой физической подготовки) является БФН, который может возникать у некоторых здоровых детей и у детей с БА. Предполагается, что гипервентиляция при физической нагрузке связана с пересыханием и охлаждением дыхательных путей, что может спровоцировать провоспалительную реакцию.

Stelmach и соавт. показали, что контроль как БА, так и связанной с ней бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, может быть достигнут за счет постоянного использования нескольких различных, регулярно применяемых контролируемых методов лечения. Максимальное процентное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду после тренировки было значительно уменьшено через 4 недели во всех группах активного лечения по сравнению с плацебо. Защита от бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, улучшилась более значительно в группах «будесонид + монтелукаст» и монтелукаст по сравнению с другими терапевтическими вариантами [62].

Фармакологическое лечение, направленное на патофизиологические процессы, участвующие в симптоматической бронхоконстрикции, включает бета-агонисты короткого действия (КДБА), ИГКС, АЛТР и агенты, стабилизирующие тучные клетки. Такая терапия обеспечивает оптимальный контроль симптомов, вызванных физической нагрузкой во время привычной физической активности, а также позволяет спортсменам заниматься спортом. Хотя модификаторы ЛТ не включены в текущие рекомендации в качестве препаратов первой линии или в качестве альтернативы пероральным ингаляционным β_2 -агонистам для пациентов с БА, вызванной физической нагрузкой, тем не менее в комментариях указывается, что добавление монтелукаста может обеспечить дополнительную меру контроля у больных, находящихся на длительной контролируемой терапии [63].

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПЕДИАТРИИ

БА имеет широкую распространенность у детей, ущерб от заболевания особенно высок в дошкольном возрасте. У 50–80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет. В этой возрастной группе лечение БА затруднительно [64].

Препаратами первого выбора для базисной терапии БА в педиатрической практике являются ИГКС, но всегда сохранялись опасения в отношении баланса пользы и рисков их применения. Поэтому постоянно осуществлялся поиск альтернативных препаратов. Поскольку клеточное воспаление и ремоделирование могут зависеть от других патогенетических механизмов, в качестве альтернативы изучались антилейкотриеновые препараты. Доказательные исследования по использованию АЛТР монтелукаста проведены в многочисленных многоцентровых исследованиях:

- монтелукаст 4 мг при персистирующей астме [65, 66]; Mosaic (Montelukast Study of Asthma in Children), в котором

этот препарат сравнивали с ингаляционным флутиказоном в достижении контроля БА у детей 6–14 лет [67];

- Cassiopea (CApacidad de SIngulair Oral Prevencion Exacerbaciones Asmaticas), в котором изучали возможность предупреждения обострений БА с помощью перорального Сингуляра — эффективность добавления перорального монтелукаста к ингаляционному будесониду [68];

- Compact, в котором комбинация «монтелукаст + будесонид» была более эффективна у пациентов с сопутствующим АР [69];

- Previa (Prevention of Viral-Induced Asthma) — в этой работе исследовали возможности профилактики вирус-индуцированной астмы [70].

По результатам приведенных выше работ можно сделать общие выводы. Монтелукаст эффективен во всех возрастных группах: у детей 6–24 месяцев (в РФ пока не зарегистрирован для данной возрастной группы); 2–5 лет; 6–14 лет; 15 лет и старше. В клинических исследованиях, включавших более 1200 детей с персистирующей или интермиттирующей БА в возрасте 2–5 лет, монтелукаст (4 мг один раз в сутки вечером) улучшал контроль над БА по сравнению с плацебо. В клинических исследованиях, включавших примерно 1900 детей с персистирующей БА в возрасте 6–14 лет, монтелукаст (5 мг один раз в сутки вечером) обеспечивал целый ряд клинических преимуществ:

- улучшал контроль над БА по сравнению с плацебо;
- уменьшал выраженность симптомов БА при физической нагрузке;

- при добавлении к ИГКС способствовал увеличению эффекта терапии, а также превосходил ингаляционный кромолин и ингаляционный беклометазон по предпочтениям пациентов, удовлетворенности терапией и выполнению врачебных рекомендаций.

Во всех указанных исследованиях отмечена хорошая переносимость монтелукаста; в плацебо-контролируемых исследованиях профили безопасности и переносимости препарата были аналогичны плацебо.

Широкий диапазон терапевтических возможностей АЛТР у детей с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, а также длительное противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом низких доз ИГКС, обусловили включение АЛТР в международные, национальные документы PRACTALL (Practicing Allergology Program on Childhood — Практическая программа по аллергологии в детском возрасте, 2008), ICON (International Consensus on Pediatric Asthma — Международный консенсус по астме у детей, 2012) и российскую Национальную программу по БА у детей [71].

АЛТР расширяют возможность выбора методов лечения в таких реальных клинических ситуациях, как постинфекционный кашель, эпизодические вирус-индуцированные хрипы у детей. При назначении АЛТР следует тщательно контролировать эффективность. Вполне вероятно, что существуют разные фенотипы вирус-индуцированных визингов и может быть разная реакция фенотипических групп на лечение АЛТР в зависимости от конкретных патофизиологических механизмов [72, 73].

МЕСТО АЛТР В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ АСТМЫ

Применение антилейкотриеновых препаратов рекомендуется в национальных руководствах разных стран по лечению патологии ДП.

В российских КР по бронхиальной астме (2022) подход российских специалистов [71, 74] к назначению антилей-

котриеновых препаратов у взрослых и детей коррелирует с международным согласительным документом GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальная инициатива по борьбе с астмой, 2023). Последние несколько лет КР по приему антилейкотриеновых препаратов не претерпевают значительных изменений. Эти препараты назначаются в качестве монотерапии при легкой степени или в качестве дополнительного препарата, усиливающего уже принимаемое лечение, пациентам с выраженной степенью тяжести БА. Однако следует помнить, что лечение монтелукастом относится к так называемым другим вариантам контроля заболевания и не входит в основные треки терапии как у детей, так и у взрослых [75].

Японские КР по лечению астмы у взрослых содержат указания на применение АЛТР в различных ситуациях [76]. В Японии применяются два АЛТР — пранлукаст и монтелукаст. Из-за менее высокой эффективности по сравнению с низкими дозами ИГКС, антилейкотриеновые препараты в основном используются в сочетании с ИГКС, но могут применяться и в качестве монотерапии из-за их противовоспалительных свойств. Кроме того, эти препараты несколько менее эффективны, чем ДДБА, в качестве дополнительного лечения с ИГКС [77]. К факторам риска обострений БА относят менстацию, поэтому японские КР содержат указания на возможную эффективность приема АЛТР-препаратов у женщин (уровень доказательности С), поскольку ранее было показано, что ЛТ частично участвуют в патогенезе предменструальных обострений БА и АЛТР могут быть полезны для предотвращения обструкции ДП у пациенток в этот период.

Испанский педиатрический консенсус REGAP, разработанный для ведения пациентов с БА, выделяет ингаляционные ГКС в качестве препаратов первой линии для контроля БА. Если лечение не обеспечивает адекватного контроля, а соблюдение его режима и правильная техника ингаляции проверены, будет более эффективным добавить второй препарат, а не увеличивать в очередной раз дозу ИГКС. В качестве второго препарата рекомендуется назначение монтелукаста (с двух лет) или ДДБА (с четырех лет). Монтелукаст может использоваться в качестве монотерапии при нетяжелой БА или в сочетании с ИГКС и другими препаратами при неконтролируемой БА [78]. Однако его эффективность меньше и менее предсказуема по сравнению с ИГКС [79].

Большая доказательная база РКИ и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты ее обострений и потребности в КДБА, редукции эозинофилии крови и количества мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести, позволила специалистам Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) уточнить нюансы применения АЛТР не только у больных БА, но и при хроническом кашле, который сложно лечить и диагностировать, поскольку многие легочные и внелегочные состояния могут проявляться этим симптомом, кашель может также присутствовать без какой-либо идентифицируемой основной причины или быть невосприимчивым к проводимой терапии [80].

Рекомендации ERS по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей предполагают прием АЛТР-препаратов, особенно при кашле астматической природы (кашлевая астма). АЛТР-препараты назначаются в качестве пробной терапии на 2-4 недели у взрослых, однако эта условная рекомендация носит низкий уровень доказательности, т. к. было проведено недостаточно РКИ. К сожалению, для прогнозирования ответа на АЛТР при лечении хронического

кашля не подходят такие маркеры, как определение FeNO и эозинофилии крови [80].

Также прием АЛТР нашел отражение в клиническом проекте Британского торакального общества о хроническом кашле у взрослых (ноябрь 2022). Не рекомендуется назначение монтелукаста, ИГКС, β_2 -агонистов и других препаратов для лечения острого кашля. При хроническом кашле необходимо уточнение наличия дополнительной клинической симптоматики, изменений со стороны спирометрии и выявления признаков Т2-воспаления. Рекомендовано начинать пробное лечение с ИГКС в течение 4 недель, а в случае неполного эффекта — добавлять дополнительный препарат, одним из которых может быть монтелукаст, с последующим контролем и анализом эффективности [81].

Об этом же информируют Американская коллегия клинической фармации и китайские руководства, разработанные для диагностики и лечения хронического кашля у детей. Руководства рекомендуют ИГКС в сочетании с АЛТР только в случае выявления у пациента кашлевого варианта БА [82].

В пересмотренных корейских рекомендациях по лечению кашля от 2020 г. в качестве единственного показания к назначению АЛТР-препаратов при длительном кашле указан кашлевой вариант БА (как дополнительная терапия на фоне приема ИГКС) [83, 75].

Таким образом, в международных консенсусных документах, национальных клинических рекомендациях монотерапия АЛТР или их комбинации с другими препаратами предусмотрены в базисной терапии БА на 2-5 ступени лечения (в треке «Другие опции поддерживающей терапии»). АЛТР расширяют возможность выбора методов лечения в таких реальных клинических ситуациях, как особые фенотипы астмы, включая кашлевой вариант; непереносимость ИГКС или стероидофобия; невозможность достичь высокой комплаентности при применении ингаляционных средств.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО АЛЛЕРГИЧЕСКОМУ РИНИТУ

Развитие концепции единства дыхательных путей продемонстрировало, что цисЛТ — важные медиаторы не только БА, но и назальной аллергии.

Начиная с момента выхода документа «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA Workshop Report, 2001) и регулярно обновляемых последующих версий осуществлялись разработка и применение на международном уровне рекомендаций по ведению пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями [84]. Новые международные руководства по диагностике и лечению АР помогли существенно улучшить ведение пациентов с данной нозологией. В 2015 г. был опубликован отчет PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение», ставший итогом консенсуса, достигнутого экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии [85]. Были разработаны цифровые MASK-алгоритмы для лечения АР, базирующиеся на визуально-аналоговой шкале (ВАШ), для создания пошаговой инструкции по увеличению или снижению объема фармакологического лечения АР. Данные алгоритмы разработаны отдельно для пациентов с инициированной терапией и для получавших лечение ранее [86, 87].

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Массажер-стимулятор в клинической практике: наукOMETрический анализ доказательных исследований

Г. Н. Пономаренко^{1, 2}

¹ Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г. А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия, ponomarenko_g@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7853-4473>

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. Научное обоснование эффективных методов коррекции заболеваний периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата является одним из перспективных направлений развития современной физической и реабилитационной медицины. Наиболее эффективными методами лечения патологических рубцов являются технологии сочетанного воздействия аппаратного теплового роликового массажа с растяжением позвоночника за счет использования собственной массы тела пациента (аутореклинация позвоночника) и электростимуляции скелетных мышц, что вызывает выраженные синергические лечебные эффекты.

Цель работы. Провести анализ доказательных исследований высокого методологического качества по применению технологий сочетанного воздействия аппаратного теплового роликового массажа с аутореклинацией позвоночника и электростимуляцией скелетных мышц у пациентов с различными заболеваниями.

Результаты. В проанализированных источниках научных доказательств эффективности технологий сочетанного воздействия преобладали исследования, выполненные на выборках пациентов с дорсопатиями, остеохондрозом позвоночника, грыжей межпозвонкового диска. Рассмотренные технологии вызывают значимые клинические эффекты, манифестирующие выраженным купированием болевого синдрома и ремоделированием соединительной ткани.

Заключение. Доказательные базы научных данных содержат значительный пул информации о высококачественных клинических исследованиях лечебных эффектов сочетанного воздействия аппаратного роликового массажа с аутореклинацией позвоночника и электростимуляцией скелетных мышц у пациентов вертеброневрологического профиля.

Ключевые слова: аппаратный роликовый массаж, аутореклинация позвоночника, электростимуляция скелетных мышц, дорсопатия, остеохондроз, наукOMETрический анализ.

Для цитирования: Пономаренко Г. Н. Массажер-стимулятор в клинической практике: наукOMETрический анализ доказательных исследований. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 24-29. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.003>

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

Massager-stimulator in clinical practice: scientometric analysis of evidence-based studies

Gennadiy N. Ponomarenko^{1, 2}

¹ G. A. Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia, ponomarenko_g@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7853-4473>

² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Scientific substantiation of effective methods of correction of diseases of the peripheral nervous system and musculoskeletal system is one of the promising areas of development of modern physical and rehabilitation medicine. The most effective methods of treating pathological scars are technologies of combined effects of hardware roller massage with spinal stretching due to the use of the patient's own body weight (autorecline of the spine) and electrostimulation of skeletal muscles causes pronounced synergistic therapeutic effects.

Objective. To analyze evidence-based studies of high methodological quality on the use of technologies for the combined effects of hardware roller massage with spinal autorecline and electrical stimulation of skeletal muscles in patients with various diseases.

Results. The analyzed sources of scientific evidence of the effectiveness of combined exposure technologies were dominated by studies performed on samples of patients with dorsopathy, osteochondrosis of the spine, herniated disc. The considered technologies cause significant clinical effects, manifesting pronounced relief of pain syndrome and remodeling of connective tissue.

Conclusion. Evidence-based scientific databases contain a significant pool of information on high-quality clinical studies of the therapeutic effects of combined exposure to hardware roller massage with spinal autoreclination and electrostimulation of skeletal muscles in patients with vertebroneurological profile.

Keywords: hardware roller massage, spinal autoreclination, electrostimulation of skeletal muscles, dorsopathy, osteochondrosis, scientometric analysis.

For citation: Ponomarenko G. N. Massager-stimulator in clinical practice: scientometric analysis of evidence-based studies. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.003>

Conflict of interests. Not declared.

Использование механических лечебных факторов (массаж, тракция, вытяжение и прочее) для лечения пациентов с дорсопатиями насчитывает несколько десятилетий. Первыми в лечении пациентов с заболеваниями позвоночника применяли аппаратные методы массажа, реализуемые при помощи различных аппаратов преимущественно локального воздействия на определенные позвоночно-двигательные сегменты. Результаты таких процедур были очень вариабельны, риск побочных эффектов высок, а диапазон эффективности низок.

По мере развития инновационных технологий стало очевидным, что для повышения эффективности аппаратного массажа необходимо, с одной стороны, расширение области одновременного воздействия на формирующие мышечный каркас позвоночника широчайшие и трапециевидные мышцы спины, а с другой стороны, включение в лечебную процедуру термического воздействия и электростимуляции, которые позволяют регулировать тонус поверхностных и глубоких мышц спины и корригировать позвоночно-тонические реакции мышц позвоночника.

В начале XX века был впервые использован метод сочетанного воздействия аппаратного роликового массажа с растяжением позвоночника, реализованный в форме кушеток-массажеров. Такая кушетка представляет собой поверхность с керамическими роллами из турманиевой керамики, которые осуществляют нагревание подлежащих тканей и аппаратный массаж спины и поясничного отдела позвоночника паравертебрально под определенным углом в сочетании с компрессией мягких тканей за счет собственной массы тела пациента (аутореклиная позвоночника) [1].

Оценку доказательств эффективности сочетанных физических методов лечения пациентов с различными заболеваниями сегодня выполняют путем наукометрического анализа научных публикаций в международных базах данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), метаанализов (МА) и систематических обзоров (СО).

Цель данной работы — провести анализ доказательных исследований высокого методологического качества по применению аппаратного роликового массажа, ауторекликации позвоночника и миоэлектростимуляции у пациентов с различными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен поиск и последующий анализ вторичных исследований высокого методологического качества в базах данных, включающих СО и МА, в базах данных PubMed, CENTRAL Cochrane database, опубликованных в период с 2018 по 2023 гг. Поиск осуществляли по ключевым словам согласно классификатору MeSH: массаж (massage), тепловой массаж (heat massage, thermal massage), тракция (traction interventions, lumbar traction, lumbar disc traction, low tension traction), декомпрессия (lumbosacral spinal decompression, stretch mobilization) с использованием логического оператора AND.

Критерии включения априорного набора доказательств: доступные полнотекстовые версии МА и СО и РКИ. Уровень убедительности доказательств оценивали согласно ГОСТ Р 56034–2014 [2] и Приказу Минздрава России от 28.02.2019 № 103н [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировано 130 источников, в которых освещены эффекты сочетанного воздействия аппаратного теплового массажа с ауторекликацией позвоночника и электростимуляцией скелетных мышц у пациентов с различными заболеваниями. По результатам анализа из выборки исключены публикации об использовании сочетанных механотермических факторов у пациентов с ожирением и псориазом. В итоговую оценку включены данные 7 МА, СО и РКИ, соответствующих критериям данного исследования, а также 18 источников с анализом механизмов зарегистрированных эффектов.

В проанализированных источниках научных доказательств эффективности сочетанного воздействия аппаратного теплового массажа с ауторекликацией позвоночника и электростимуляцией выявлены надежные доказательства эффективного действия сочетанных факторов у пациентов со следующей патологией:

- дорсопатиями (подострая и хроническая боль в спине, дискогенные заболевания поясничного отдела позвоночника — цервикокраниалгия, цервикалгия, цервикобрахиалгия, торакалгии, межреберная невралгия, люмбоишиалгия, лопаточно-реберный синдром, люмбалгия, подострая и хроническая люмбосакралгия) [4–7];

- дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (остеохондроз позвоночника) [8];
- грыжей межпозвонкового диска [9-10];
- миопатией [11].

Нерандомизированные сравнительные исследования выполнены у пациентов, страдающих:

- вегеталией [12];
- синдромом хронической усталости [12];
- скелетно-мышечной болью [13];
- мигренью [14].

Полученные данные о методах с высоким уровнем убедительности доказательств позволили обосновать основные механизмы формирования лечебных эффектов данной технологии. В ее основе лежит принцип потенцирования (синергии) сочетанного воздействия аппаратного теплового массажа, ауторекликации позвоночника и миоэлектростимуляции спины.

Роликовый массаж — лечебное воздействие механическими колебаниями, осуществляемое при непосредственном контакте блоков роликов (проекторов) с тканями больного.

Распространение механических колебаний в тканях организма вызывает два вида внутренних напряжений: *упругие* (обратимые) и *диссипативные* (необратимые). Диссипативные напряжения обуславливают необратимое превращение механической энергии в теплоту — поглощение, которое вызывает уменьшение интенсивности механических волн по мере их распространения [15].

При использовании массажера-стимулятора термотерапевтического персонального №6 с принадлежностями «Нуга Бест» (рис.) механические колебания проникают вглубь тканей на 10 см и частотно-избирательно воздействуют на различные биологические структуры и ткани. Возникающие

при поглощении механической энергии деформации микроструктур тканей также распространяются с затуханием. В связи с этим интенсивность механических колебаний при их распространении вглубь тела человека экспоненциально уменьшается. Поглощение механических колебаний низкой частоты в большей степени определяется неоднородностью механических свойств мышц и внутренних органов человека, чем различием линейных размеров составляющих их микроструктур. Анизотропия и нелинейность механических свойств мягких тканей определяют неодинаковую степень поглощения энергии механических колебаний, что приводит к существенному затуханию распространяющихся упругих колебаний вследствие их значительного поглощения, рассеяния и отражения частицами среды [16, 17].

На низких частотах, где длина волны сопоставима с размерами тела, акустические колебания распространяются в организме в виде поперечных волн. С учетом активных свойств некоторых биологических тканей механические факторы с амплитудой колебательного смещения больше, чем 10^{-6} м, являются физиологическими раздражителями и могут восприниматься структурами, обладающими высокой чувствительностью к данному фактору, — механорецепторами. Сенсорное восприятие вибрации осуществляют инкапсулированные нервные окончания кожи — клубочкообразные тельца Мейснера, частотный диапазон механочувствительности которых составляет 2-40 Гц [18].

Избирательное возбуждение механорецепторов кожи (тельца Мейснера, свободных нервных окончаний), сосудов и вегетативных нервных проводников роликовым массажем приводит к расширению сосудов мышечного типа, усилению локального кровотока и лимфооттока, активации трофики тканей и расслаблению преимущественно гладких мышц внутренних органов и сосудов, периферической блокаде болевого очага (по механизму воротного блока), активации сосудодвигательного центра, повышению сосудистого тонуса, активации гипоталамо-гипофизарной системы и мобилизации адаптационно-приспособительных ресурсов организма [19, 20].

Роликовый массаж биологически активных зон вызывает выраженные реакции рефлекторно связанных с ними мышц и внутренних органов, которые развиваются на основе дермосоматовисцеральных рефлексов. В результате повышается функциональная лабильность нервно-мышечных синапсов и проводимость нервных стволов [19].

Дозированные механические усилия создают градиент давления вдоль позвоночника, что приводит к расслаблению околоуставных мышц, декомпрессии межпозвонковых суставов и спинномозговых сегментов. Сочетанное воздействие механического и термического факторов восстанавливает анатомо-физиологические взаимоотношения околоуставных тканей, купирует рефлекторные околоуставные миофиксации и приводит к восстановлению подвижности позвоночника. В результате снижаются повышенное мышечное напряжение, спазм мышц спины и восстанавливается нормальная осанка больного [18, 19].

Аутореклиника позвоночника — растяжение позвоночника за счет использования собственной массы тела пациента [19].

Гравитационное воздействие на позвоночно-двигательные сегменты позвоночника способствует расслаблению болез-

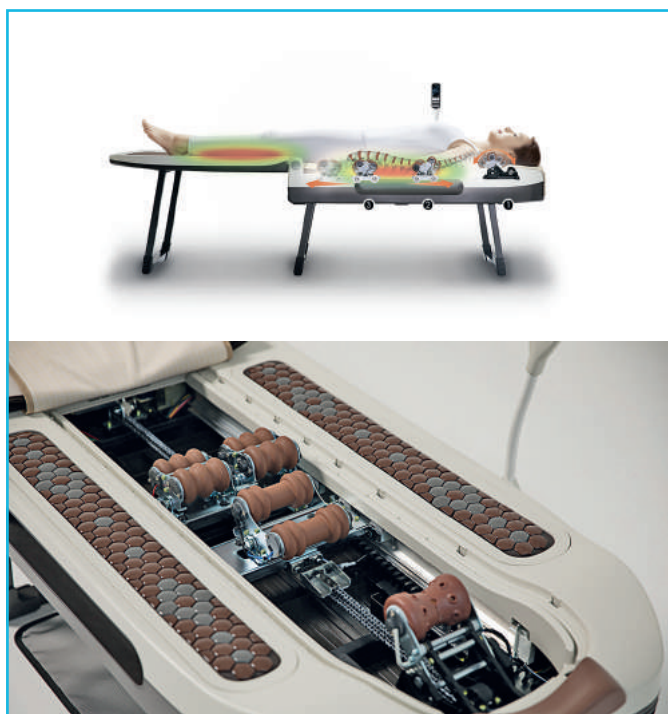


Рис. Массажер-стимулятор [предоставлено автором] /
Massager-stimulator [provided by the author]

ненно напряженных мышц, улучшению взаимоотношений в позвоночнике и межпозвоночных суставах. Релаксация позвоночника повышает функциональную подвижность и улучшает микроциркуляцию и метаболизм в его сегментах [20, 21].

Внутренний проектор (из турманиевой керамики), перемещающийся не только в продольном направлении по паравертебральным зонам, но и в различных плоскостях, оказывает существенное механическое влияние на сегменты позвоночника, содержащее элементы комплекса лечебных приемов воздействия на позвоночник, характерных для мануальной и тракционной терапии [22]. Направленное перемещение турманиевых ролов в различных направлениях в своей основе имитирует элементы контактной полисегментарной комбинированной классической ручной ортотракции (метод мануальной мобилизации, состоящий из пассивных движений, тракций, давления, постизометрической релаксации), а также пассивного вытяжения позвоночника при помощи специальных приспособлений [18, 23].

Эти движения приводят к увеличению объема смещения, возникновению пружинящего сопротивления смещаемых костно-суставных образований. За счет направленных статических нагрузок на позвоночник у пациента возникают декомпрессия межпозвоночных дисков и восстановление подвижности отдельных позвоночных двигательных сегментов. Растяжение, разгрузка и локомоторная коррекция позвоночных сегментов позволяют значительно уменьшить сдавление нервных корешков и болевой синдром [21, 22]. Дозированные механические усилия приводят к расслаблению околоуставных мышц, уменьшают или ликвидируют ущемление менисков, а декомпрессия спинномозговых корешков способствует восстановлению их проводимости, снимает спазм мышц спины и ликвидирует аномальную защитную позу [19, 24, 25].

Теплотерапия. При размещении конечностей на дополнительных нагретых платформах с турманиевой и наноалмазной керамикой или контакте тканей с пятишариковым турманиевым тепловым проектором происходит передача тепла подлежащим тканям путем теплопроводности и инфракрасного излучения. В результате повышается их регионарная температура, расширяются сосуды микроциркуляторного

русла и усиливается местный кровоток. В области воздействия уменьшается спазм скелетных мышц и компрессия ноцицептивных проводников, что приводит к уменьшению болевых ощущений, активации метаболизма подлежащих тканей и ускорению репаративной регенерации [18, 26].

Происходящее при поглощении энергии инфракрасного излучения внутренних турманиевых проекторов образование тепла приводит к локальному повышению температуры облучаемых кожных покровов и вызывает местные терморегуляционные реакции поверхностной сосудистой сети. Эти реакции проявляются изменением тонуса капилляров и функциональных свойств термомеханочувствительных афферентных проводников кожи. Тепловое воздействие на мышцы спины значительно усиливает эффект растяжения и локомоторной коррекции позвоночных сегментов от роликового массажа вследствие умеренной релаксации окружающих мышц, увеличения их кровоснабжения и трофики [19, 27].

Миоэлектростимуляция — лечебное воздействие на скелетные мышцы низкочастотными токами. Подводимые к телу больного короткие импульсы низкочастотных токов вызывают в глуболежащих скелетных мышцах значительные токи проводимости. При раздражении электрическим током мышцы изменяется их биоэлектрическая активность и формируются спайковые ответы в иннервирующих тонических и фазных волокна нервных проводниках группы $A\alpha 1$ и $A\alpha 2$, которые приводят к сокращению мышц. Электростимуляция токами низкой частоты (до 20 имп/с⁻¹) вызывает сокращение преимущественно тонических (красных) мышечных волокон, а более высокой частоты (20-150 имп/с⁻¹) — фазных (белых) волокон [18, 28].

Электрические токи с частотой, превышающей 10 имп/с⁻¹, вызывают суммационный эффект деполяризации и сильное длительное сокращение мышцы — тетанус. При частоте электростимуляции 10-20 имп/с⁻¹ происходят частичное расслабление и последующее сокращение скелетной мышцы (зубчатый тетанус). С увеличением частоты мышца не расслабляется из-за частого следования электрических импульсов, и наступает гладкий тетанус (оптимум возбуждения), который при дальнейшем нарастании частоты сменяется полной невозбудимостью (пессимумом возбуждения), что связано

Таблица. **Рекомендованный профиль реабилитационных технологий** [таблица составлена автором] / Recommended profile of the rehabilitation technologies [table compiled by the author]

Нозологические формы	Уровень убедительности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Дорсопатии: подострая и хроническая боль в спине, дискогенные заболевания поясничного отдела позвоночника (цервикокраниалгия, цервикалгия, цервикобрахиалгия, торакалгии, межреберная невралгия, люмбоишиалгия, лопаточно-реберный синдром, люмбагия, подострая и хроническая люмбосакралгия)	1	A
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (остеохондроз позвоночника)	2	A
Грыжа межпозвоночного диска	2	B
Вегеталгии	2	B
Мигрень	3	B
Синдром хронической усталости	3	B
Скелетно-мышечная боль	3	B
Миопатия	4	B

с инактивацией химиочувствительных каналов субсинаптической мембраны концевой пластинки. Миостимулирующий эффект низкочастотных токов (как и синусоидальных модулированных) параметрически зависит как от частоты, так и от глубины их модуляции и выражен сильнее, чем у постоянного тока. Сила сокращения при гладком тетанусе намного больше, чем при зубчатом или одиночных сокращениях [19, 28].

Происходящие при электростимуляции сокращения и расслабления мышечных волокон препятствуют атрофии мышц и особенно эффективны для ее профилактики при иммобилизации конечностей, а также для целенаправленной тренировки отдельных мышц и их групп, которая эффективна при сохранении более чем 20% моторных единиц мышцы. В саркоплазме нарастает содержание макроэргических соединений (аденозинтрифосфат, креатинфосфат и др.), усиливается их энзиматическая активность, повышается скорость утилизации кислорода и уменьшаются энергозатраты на стимулируемое сокращение по сравнению с произвольным. Активация кровоснабжения и лимфооттока приводит к усилению трофоэнергетических процессов. На низких частотах происходит активация процессов гликолиза в мышечных волокнах I типа, а при повышении частоты усиливается скорость клеточного дыхания и активность окислительных ферментов в мышечных волокнах II типа [18, 29, 30].

Электрические токи вызывают одновременно оптимум сокращения скелетных мышц и пессимум гладких мышц кровеносных сосудов. В результате происходит расширение периферических сосудов, что приводит к активации кровотока в мышцах в 2-5 раз и нарастанию объемной скорости кровотока в крупных артериях на 20%.

В силу сегментарно-рефлекторного характера соматической иннервации, наряду с улучшением функциональных свойств стимулируемых нервов и мышц, электрические импульсы усиливают тканевое дыхание в симметричных мышцах, активируют нейрогуморальную регуляцию органов и тканей. Такие сокращения формируют в вышележащих отделах адаптивный динамический двигательный стереотип.

Кратковременные электрические импульсы, подаваемые на крупные мышцы бедер и голени, синхронизированные с ритмом сердечных сокращений, вызывают их сокращение и формируют контрпульсационную волну в момент диастолы. Ускорение наполнения камер сердца приводит к усилению сокращений миокарда, улучшению коронарного кровотока и индукции коронарного ангиогенеза, нарастанию периферического сопротивления сосудов конечностей и венозного оттока (мышечная контрпульсация).

Таким образом, сочетанное воздействие роликового массажа и аутореклинации позвоночника формирует у пациента вертеброкорректирующий, трофостимулирующий, декомпрессионный, миостимулирующий и психорелаксирующий лечебные эффекты [18, 20].

В проанализированных источниках описаны преимущественно комбинированные протоколы реабилитационных технологий. В результате анализа источников доказательств нами были обоснованы рекомендации по применению технологий механотермоэлектротерапии (табл.), которые помогут практическим врачам использовать научно обоснованные технологии сочетанного воздействия аппаратного теплового массажа с аутореклинацией позвоночника

и электростимуляцией у пациентов с различными нозологическими формами.

Результаты комплексного наукометрического анализа свидетельствуют о том, что по распространенным формам вертеброневрологической патологии накоплен достаточный объем доказательств в международных научных базах данных и выполнен систематический анализ исследований. Вместе с тем необходимо проведение дополнительных РКИ по исследованию эффективности данной технологии у пациентов с другими нозологическими формами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные принципы сочетанного воздействия механо-, термо- и электролечебных факторов реализованы сегодня в линейках различных механотерапевтических массажеров-стимуляторов, используемых преимущественно в домашних условиях. Прогресс в производстве такого оборудования привел к появлению устройств, реализующих, помимо роликового, также и компрессионный вид массажа с отдельным дозированием механических и электроимпульсных воздействий на отдельные области тела человека и персонализированными параметрами. Такие конструкции, как в том числе и массажер-стимулятор термотерапевтический персональный №6 с принадлежностями «Нуга Бест», находятся в русле развития инновационных технологий современной физиотерапии и в полной мере отвечают потребностям медицинских организаций в лечении пациентов с сочетанной патологией. Интеллектуальный массажер-стимулятор термотерапевтический персональный №6 с принадлежностями «Нуга Бест» соответствует указанным требованиям.

Регулярное обобщение и анализ существующих доказательных исследований, а также выполнение новых качественных рандомизированных контролируемых клинических испытаний по расширению клинического диапазона их использования должны лежать в основе клинических рекомендаций по применению механо-, термо- и электролечебных факторов у различных категорий пациентов. ЛВ

Литература/References

1. Бодрова Р. А., Исмагилова А. А., Камалеева А. Р. Опыт применения комбинированной тепловой и низкочастотной стимуляции у пациентов с люмбаго. Лечащий Врач. 2023; 11 (26): 56-61. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.008>.
2. ГОСТ Р 56034-2014. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения. М., 2014. 23 с.
GOST R 56034-2014. Clinical recommendations (treatment protocols). General provisions. M., 2014. 23 p. (In Russ.)
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 № 103н. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038>. Ссылка активна на 04.03.2024.
Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 103n dated 28.02.2019. Access mode: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038>. The link is active on 04/03/2024. (In Russ.)
4. Alrwaily M., Almutiri M., Schneider M. Assessment of variability in traction interventions for patients with low back pain: a systematic review. Chiropr Man Therap. 2018; 26: 35.

5. Afsah Ayub A., Osama M., Ahmad S. Effects of active versus passive upper extremity neural mobilization combined with mechanical traction and joint mobilization in females with cervical radiculopathy: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2019; 32 (5): 725-730.
6. Hassan F., Osama M., Ghafoor A., Yaqoob M. F. Effects of oscillatory mobilization as compared to sustained stretch mobilization in the management of cervical radiculopathy: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020; 33 (1): 153-158.
7. Kim T.-H., Park S.-K., Cho I.-Y., et al. Substantiating the Therapeutic Effects of Simultaneous Heat Massage Combined with Conventional Physical Therapy for Treatment of Lower Back Pain: A Randomized Controlled Feasibility. *Trial Healthcare (Basel).* 2023; 11 (7): 991.
8. Ding H., Liao L., Yan P., et al. Three-Dimensional Finite Element Analysis of L4-5 Degenerative Lumbar Disc Traction under Different Pushing Heights. *J Health Eng.* 2021; Jul 19: 1322397.
9. Wang W., Long F., Wu X., et al. Clinical Efficacy of Mechanical Traction as Physical Therapy for Lumbar Disc Herniation: A Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022; Jun 21: 5670303.
10. Lee C.-H., Heo S. J., Park S. H. Functional Changes in Patients and Morphological Changes in the Lumbar Intervertebral Disc after Applying Lordotic Curve-Controlled Traction: A Double-Blind Randomized Controlled Study Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas).* 2019; Dec 19: 56 (1): 4.
11. Lee C. H., Heo S. J., Park S. H. The real time geometric effect of a lordotic curve-controlled spinal traction device: A randomized cross over study. *Healthcare (Basel).* 2021; 9: 125.
12. Yoon Y.-S., Lee J.-H., Lee M. M., et al. Mechanical Changes of the Lumbar Intervertebral Space and Lordotic Angle Caused by Posterior-to-Anterior Traction Using a Spinal Thermal Massage Device in Healthy People. *Healthcare (Basel).* 2021; Jul 15: 9 (7): 900.
13. Kim K. E., Shin N. R., Park S. H., et al. Modulation of the human immune status by spinal thermal massage: A non-randomized controlled study. *Signa Vitae.* 2022; 18: 137-146.
14. Lee M. H., Kim K. E., Jang H. Y., Cho I. Y. The effectiveness of using a spinal column thermal massage device on muscle pain. *J Korea Converge Soc.* 2020; 11: 361-368.
15. Cardoso L., Khadka N., Dmochowski J. P., et al. Computational modeling of posteroanterior lumbar traction by an automated massage bed: predicting intervertebral disc stresses and deformation. *Front Rehabil Sci.* 2022; Aug 1: 3: 931274.
16. Kim K. E., Park J. S., Cho I. Y., et al. Use of a spinal thermal massage device for anti-oxidative function and pain alleviation. *Front Public Health.* 2020; 8: 493.
17. Fahed Zaïri F., Moulart M., Fontaine C., et al. Relevance of a novel external dynamic distraction device for treating back pain. *Proc Inst Mech Eng H.* 2021; Mar: 235 (3): 264-272.
18. Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия: учебник. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 368 с.
G. Ponomarenko. N. General physiotherapy: textbook. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 368 p. (In Russ.)
19. Liu Z.-Z., Wen H.-Q., Zhu Y.-Q., et al. Short-Term Effect of Lumbar Traction on Intervertebral Discs in Patients with Low Back Pain: Correlation between the T2 Value and ODI/VAS Score. *Cartilage.* 2021; Dec; 13 (1_suppl): 414S-423S.
20. Пономаренко Г. Н. Физические методы лечения: справочник. 5-е изд. СПб. 2024. 294 с.
G. Ponomarenko. N. Physical methods of treatment: a reference book. 5th ed. St. Petersburg, 2024. 294 p. (In Russ.)
21. Asiri F., Tedla J. S., Alshahrani M. Effects of patient-specific three-dimensional lumbar traction on pain and functional disability in patients with lumbar intervertebral disc prolapse. *Niger J Clin Pract.* 2020; 23 (4): 498-502.
22. Vahid Abdollah V., Parent E. C., Su A., et al. Could compression and traction loading improve the ability of magnetic resonance imaging to identify findings related to low back pain? *Musculoskelet Sci Pract.* 2020; 50: 102250.
23. Johnson M. E., Karges-Brown J. R., Brismée J.-M., et al. Innovative seated vertical lumbar traction allows simultaneous computer work while inducing spinal height changes similar to supine lying. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023; 36 (3): 739-749.
24. Che Y.-J., Hou J.-J., Guo J.-B. Low energy extracorporeal shock wave therapy combined with low tension traction can better reshape the microenvironment in degenerated intervertebral disc regeneration and repair. *Spine J.* 2021; 21 (1): 160-177.
25. Nordberg C. L., Boesen M., Ludger G., et al. Positional changes in lumbar disc herniation during standing or lumbar extension: a cross-sectional weight-bearing MRI study. *Eur Radiol.* 2021; 31 (2): 804-812.
26. Sungkarat W., Laothamatas J., Woraprukjaru L. Lumbosacral spinal compression device with the use of a cushion back support in supine MRI. *Acta Radiol.* 2021; 62 (8): 1052-1062.
27. Lee Y. H., Park B. N., Kim S. H. The effects of heat and massage application on autonomic nervous system. *Yonsei Med J.* 2011; 52: 982-9.
28. Lee K. J., Yoon Y. S. Simultaneous heat-massage therapy for migraine without aura: a case report. *J Digital Converge.* 2020; 18: 505-09.
29. Kim D. G., Chung S. H., Jung H. B. The effects of neural mobilization on cervical radiculopathy patients' pain, disability, ROM, and deep flexor endurance. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017; 30 (5): 951-959.
30. Guo J.-B., Che Y.-J., Hou J.-J., et al. Stable mechanical environments created by a low-tension traction device is beneficial for the regeneration and repair of degenerated intervertebral discs. *Spine J.* 2020; 20 (9): 1503-1516.

Сведения об авторе:

Пономаренко Геннадий Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ponomarenko_g@mail.ru

Information about the author:

Gennadiy N. Ponomarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director General of the Federal State Budgetary Institution G. A. Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 50 Bestuzhevskaya str., Saint Petersburg, 195067, Russia; Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia; ponomarenko_g@mail.ru

Поступила/Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 06.03.2024

Принята в печать/Accepted 11.03.2024

Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения

Н. В. Изможерова¹

А. А. Попов²

И. П. Антропова³

Л. И. Кадников⁴

Д. А. Кружевникова⁵

О. А. Макарова⁶

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, kadn-leonid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

⁵ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, krugvlinka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6979-2753>

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, o.makarova.o@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4779-2588>

Резюме

Введение. Вальпроевая кислота широко назначается в качестве противоэpileптического препарата и стабилизатора настроения. Несмотря на широту ее назначения, она имеет ряд побочных эффектов: усталость, тремор, седация, гепатотоксичность, увеличение веса, выпадение волос и тромбоцитопения. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения на фоне применения вальпроевой кислоты развивается при ее использовании в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении антиагрегантов, а также у пожилых пациентов. Данный побочный эффект обычно развивается в течение 1-2 недель после приема лекарственного средства, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после приема препарата. У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен и гематохезия. **Цель работы.** Провести анализ и систематизацию литературных данных о причинах, механизме и частоте развития тромбоцитопении на препараты вальпроевой кислоты.

Материалы и методы. Проведен анализ 42 отечественных и зарубежных публикаций по теме развития тромбоцитопении в ответ на препараты вальпроевой кислоты.

Результаты. Частота развития тромбоцитопении в ответ на препараты вальпроевой кислоты составляет от 5% до 31% в общей выборке, до 54% у пожилых людей. Вальпроевая кислота оказывает прямое токсическое воздействие на костный мозг, что снижает выработку нейтрофильного и эритроидного ростков костного мозга посредством ингибирования дифференцировки эритроцитов и активации миеломоноцитарного пути. Помимо того, происходит включение вальпроевой кислоты в мембрану тромбоцитов вследствие структурного и химического сходства с жирными кислотами клеточных мембран. Это способствует выработке аутоантител, направленных против циркулирующих тромбоцитов, и приводит к усиленной деструкции тромбоцитов и тромбоцитопении.

Заключение. Тромбоцитопения считается распространенным побочным эффектом при применении препаратов вальпроевой кислоты, но все-таки вызывает меньший интерес в клинических исследованиях, несмотря на важные терапевтические последствия. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение данной проблемы.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитопения, вальпроевая кислота, гемостаз.

Для цитирования: Изможерова Н. В., Попов А. А., Антропова И. П., Кадников Л. И., Кружевникова Д. А., Макарова О. А. Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 30-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.004>

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

Valproate-induced thrombocytopenia

Nadezhda V. Izmozherova¹

Artem A. Popov²

Irina P. Antropova³

Leonid I. Kadnikov⁴

Daria A. Kruzhevnikova⁵

Olga A. Makarova⁶

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, kadn-leonid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

⁵ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, krugvlinka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6979-2753>

⁶ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, o.makarova.o@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4779-2588>

Abstract

Background. Valproic acid is widely prescribed as an antiepileptic drug and mood stabilizer. Fatigue, tremor, sedation, hepatotoxicity, weight gain, hair loss and thrombocytopenia have been reported as side effects. Drug-induced thrombocytopenia occurs as the valproic acid dosage exceeds 1000 mg/day, or during concomitant antiplatelet agents administration, as well as in elderly patients. This side effect usually develops within 1–2 weeks after the drug initiation, but symptoms may also occur immediately after taking the drug. Patients present with petechiae, ecchymosis, and purpura, as well as epistaxis, hematuria, gingival bleeding, and hematochezia. Aim of the review. To analyze and systematize the literature data on the causes, mechanism and incidence of thrombocytopenia in response to valproic acid preparations. **Materials and methods.** An analysis of 42 domestic and foreign publications on the topic of thrombocytopenia due to valproic acid preparations was carried out.

Results. The incidence of thrombocytopenia due to valproic acid drugs ranges from 5 to 31% in the general sample, up to 54% in elder people. Valproic acid has a direct toxic effect on the bone marrow, which reduces the production of neutrophil and erythroid lineages in the bone marrow through inhibition of erythrocyte differentiation and activation of the myelomonocytic pathway. In addition, valproic acid is incorporated into the platelet membrane due to its structural and chemical similarity to fatty acids in cell membranes. This promotes the production of autoantibodies directed against circulating platelets and leads to increased platelet destruction and thrombocytopenia.

Conclusion. Thrombocytopenia is considered a common side effect of valproic acid drugs but has received less interest in clinical trials despite important therapeutic implications. Further research is needed to address this issue.

Keywords: platelets, thrombocytopenia, valproic acid, hemostasis.

For citation: Izmozherova N. V., Popov A. A., Antropova I. P., Kadnikov L. I., Kruzhevnikova D. A., Makarova O. A. Valproate-induced thrombocytopenia. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 30–35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.004>

Conflict of interests. Not declared.

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные средства, в том числе препараты вальпроевой кислоты (ВК). Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении составляет 10 случаев на 1 млн человек в год [1]. Отличительной чертой тромбоцитопении при приеме ВК является клиничко-гематологическая вариабельность, что проявляется различной степенью выраженности геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа. Характерно появление на коже и слизистых оболочках мелких безболезненных, без признаков воспаления, мелкоочечных геморрагических высыпаний — петехий (диаметром около 1–2 см) и/или пятнистых, напряженных, не расслаивающих ткани геморрагий — синяков [2]. При этом типе кровоточивости могут возникать повторные носовые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метроррагии, гематурия. Наиболее тяжелыми последствиями геморрагического диатеза петехиально-пятни-

стого типа являются кровоизлияния в сетчатку глаз с потерей зрения и кровоизлияния в головной мозг и его оболочки [3].

Побочные эффекты ВК включают усталость, тремор, седацию, гепатотоксичность, увеличение веса, выпадение волос [4]. Эти побочные эффекты зависят от дозы или концентрации в сыворотке крови и могут быть сведены к минимуму путем изменения дозы. Тромбоцитопения часто остается незамеченным побочным эффектом и может внезапно проявиться опасными для жизни событиями, такими как геморрагический инсульт [5].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЕ

ВК, или вальпроат натрия (2-пропилвалериановая кислота), получаемая из эфирного масла травянистого растения валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*), впервые была синтезирована B. S. Burton в 1882 г. как аналог валериановой кислоты [6]. В течение 80 лет эта молекула использовалась в качестве физиологически инертного растворителя органических соединений. В 1963 г. в ходе исследований молекул с потенциальной противосудорожной активностью было обнаружено,

что все растворы, содержащие вальпроат, обладают искомыми свойствами [7]. В настоящее время ВК широко назначается в качестве противоэпилептического препарата и стабилизатора настроения. Ее эффективность при биполярном расстройстве была впервые продемонстрирована Р. А. Lambert и коллегами в 1966 г. [8], и теперь международные рекомендации предлагают ее использование для лечения данной патологии, причем монотерапия ВК показала такую же эффективность, как литий и атипичные нейролептики для лечения острой мании, но с лучшей переносимостью [9]. ВК можно рассматривать как вариант первой линии лечения почти всех эпилептических синдромов (фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее), в том числе детских [10]. Несмотря на ее давнее применение, механизм действия ВК все еще обсуждается.

Известно, что ВК способна ослаблять гипервозбудимость нейронов путем изменения активности нейротрансммиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) несколькими путями: ингибированием деградации ГАМК, ингибированием ГАМК-трансаминазы, увеличением синтеза ГАМК и снижением оборота последней. Кроме того, ВК способна регулировать возбуждающую активность NMDA-рецепторов, модулировать эпигенетическую регуляцию экспрессии нейрональных генов путем неселективного ингибирования гистондеацетилазы, блокировать Na^+ - и Ca^{2+} -каналы и зависящие от напряжения каналы K^+ [11].

ВК является лекарственным средством (ЛС) с высокой степенью связывания с белками сыворотки, достигающей 87-95%, что обуславливает низкий клиренс препарата, поэтому мониторинг уровней в сыворотке имеет решающее значение для контроля содержания ЛС в крови. Общий уровень в сыворотке 50-100 мкг/мл считается терапевтическим, более 100 мкг/мл — ассоциирован со значительной токсичностью [12, 13].

Концентрация свободной (активной) фракции ВК является более точным предиктором неблагоприятных побочных эффектов, в том числе тромбоцитопении [14]. Тем не менее на свободную фракцию препарата могут оказывать воздействие следующие факторы: повышенное содержание мочевины в крови, низкий уровень альбумина в сыворотке крови и конкуренция ВК за его связывание с другими препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин, ацетилсалициловая кислота и др.) [15, 16]. Концентрации свободной и общей фракций ВК в сыворотке не имеют четкой корреляции из-за непредсказуемости уровня свободной фракции, особенно в случае высоких концентраций общей фракции ВК в сыворотке (свыше 60 мкг/мл) и гипоальбуминемии [17-19]. Определение свободной фракции ВК достаточно сложно и затратно, поэтому чаще всего измеряют ее общую концентрацию в крови. Вместе с тем необходимо учитывать, что если для пациентов с нормальным уровнем альбумина допустимо использовать значения концентрации общей фракции [18], то при наличии гипоальбуминемии может потребоваться непосредственный мониторинг концентрации свободной фракции ВК [17].

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения на фоне применения ВК развивается при ее использовании в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении антиагрегантов, а также у пожилых пациентов [20].

По данным Y. J. Tseng и соавт., общий уровень ВК в крови, при котором возможно появление тромбоцитопении, составляет 59,4 мкг/мл; концентрация свободной фракции ВК в сыворотке крови более 14,67 мкг/мл также провоцирует развитие тромбоцитопенического состояния [16]. Данный

побочный эффект обычно развивается в течение 1-2 недель после приема ЛС, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после приема препарата. У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровотоочивость десен и гематохезия [20].

Две гипотезы могут объяснить развивающуюся тромбоцитопению и дисфункцию тромбоцитов. Во-первых, ВК оказывает прямое токсическое воздействие на костный мозг, что снижает выработку его нейтрофильного и эритроидного ростков. Лабораторные исследования показали, что препарат нарушает гемопоэтический гомеостаз посредством ингибирования дифференцировки эритроцитов и активации миеломоноцитарного пути [21]. Вторая гипотеза предполагает включение ВК в мембрану тромбоцитов вследствие структурного и химического сходства с жирными кислотами клеточных мембран. Такая модификация мембраны может вызвать выработку аутоантител, направленных против циркулирующих тромбоцитов, что приводит к усиленной деструкции тромбоцитов и тромбоцитопении [11, 22].

Обнаружено, что женщины значительно более склонны к развитию тромбоцитопении по сравнению с мужчинами. Вероятность развития тромбоцитопении существенно возрастает при минимальных уровнях ВК выше 100 мкг/мл у женщин и 130 мкг/мл у мужчин [23]. В литературе существуют значительные разногласия относительно данных о связи между уровнями ВК в плазме и терапевтическим эффектом. Так называемый терапевтический диапазон 50-100 мкг/мл (345-695 мкмоль/л) был основан на двух небольших, плохо контролируемых исследованиях пациентов, получающих политерапию [24, 25]. В некоторых случаях эта связь может быть не причинно-следственной, а скорее отражать индукцию тромбоцитопении в результате, например, случайной вирусной инфекции [26]. В связи с этим всем принимающим ВК следует контролировать количество тромбоцитов, особенно женщинам. Пациентам следует объяснить важность регулярного мониторинга количества тромбоцитов и немедленного информирования врача о легких кровоподтеках и кровотечениях [22].

В исследовании, проведенном с января 2014 по декабрь 2018 г., среди 283 пациентов ($61,0 \pm 14,9$ года, 181 мужчина), которых лечили внутривенным введением ВК, тромбоцитопения наблюдалась у 104 больных (36,7%) [27]. Многофакторный анализ выявил несколько независимых факторов риска тромбоцитопении при внутривенной терапии ВК, включая более низкое исходное количество тромбоцитов, этиологии, отличные от внутричерепного или субарахноидального кровоизлияния, использование ВК более 3 дней, высокая суточная доза (более 1000 мг), одновременное применение ВК с другими противоэпилептическими препаратами, инфекция и искусственная вентиляция легких [27].

В другом исследовании с большим объемом выборки (более 150 субъектов) тромбоцитопения наблюдалась у 12-18% получавших лечение вальпроатом, причем пожилой возраст, женский пол и высокие дозы были факторами риска ее развития [28]. Проведенное в Италии изучение профиля безопасности противоэпилептических препаратов показало, что самый высокий процент гематологических реакций (включая тромбоцитопению) был связан с приемом ВК [29].

Анализируя выборку пациентов с эпилепсией, R. B. May и T. R. Sunder [30] обнаружили, что тромбоцитопения была наиболее частым побочным эффектом применения ВК, тем не менее гематологическая токсичность никогда не была достаточно серьезной, чтобы прекратить терапию, и она всегда регрессировала после небольшого снижения дозы препарата. W. Nasreddine и A. Beydoun [23] также сообщили, что

Таблица. Частота развития тромбоцитопении у принимающих препараты вальпроевой кислоты [таблица составлена авторами] / The frequency of thrombocytopenia on valproic acid [table compiled by the authors]

Авторы	Размер выборки	Дизайн исследования	Контингент (патология)	Уровень вальпроата в плазме (мкг/мл)	Частота тромбоцитопении (< 150 000/мкл)
R. B. May, T. R. Sunder [30]	60	Проспективное исследование	Эпилепсия	30-145	20% (тромбоцитопения < 130 000/мкл)
E. L. Conley и соавт. [32]	264	Ретроспективное исследование	Пациенты психиатрической клиники	Нет данных	12%
T. J. Tranel и соавт. [33]	39	Ретроспективное исследование	Психиатрические стационарные пациенты	16-161	28% (общая выборка) 54% (пожилые пациенты) (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
W. Nasreddine, A. Beydoun [23]	265	Двойное слепое, многоцентровое, проспективное исследование	Рефрактерная частичная эпилепсия	13-257 Повышенный риск > 100 для женщин и > 130 для мужчин	18% (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
K. Vasudev и соавт. [31]	126	Ретроспективное	Пациенты психиатрической клиники	11-138 Повышенный риск > 80	5%
M. L. Zighetti и соавт. [34]	20 случаев, 20 контрольных	Случай-контроль	Эпилепсия	67°	10%
D. S. Post и соавт. [35]	73	Ретроспективное	После плановой операции	Нет данных	9,6% (тромбоцитопения < 150 000/мкл)
Y. J. Tseng и соавт. [16]	51	Проспективное когортное исследование	Пациенты, принимающие ВК	Общий уровень: 11-121 Свободная фракция препарата: 2-58	28% (тромбоцитопения < 150 000/мкл)
W. Nasreddine и соавт. [36]	264	Проспективное исследование	Пациенты, принимающие ВК	2-124	31% (тромбоцитопения < 150 000/мкл) 17% (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
M. T. Martínez-Lazcano и соавт. [37]	53	Перекрестное исследование	Пациенты психиатрической клиники	Данных нет	18%
D. J. Gagnon и соавт. [38]	53	Ретроспективное когортное исследование	Пациенты отделения интенсивной терапии	Данных нет	13%

Примечание: * С — средние концентрации в плазме ($SD \pm 38$).

около 17,7% пациентов с эпилепсией испытывали по крайней мере один эпизод тромбоцитопении во время лечения ВК.

Исследование под руководством K. Vasudev с выборкой из 126 взрослых психиатрических пациентов обнаружило значительное увеличение частоты развития тромбоцитопении у женщин в случае концентрации ВК в сыворотке свыше 80 мкг/мл. Более того, каждое увеличение уровня препарата в сыворотке на 10 мкг/мл было связано со снижением количества тромбоцитов на 17 ед/мкл [31]. В других исследованиях с участием психиатрических пациентов обнаружена более высокая частота тромбоцитопении среди пожилых [32, 33].

Согласно данным, приведенным в табл., частота тромбоцитопении у принимающих препараты ВК составляет от 5% до 31% в общей выборке и до 54% у пожилых людей.

Трудность выявления непосредственного воздействия ВК на функцию тромбоцитов, а также неустойчивость характера клинических реакций у больных эпилепсией и психиатрических пациентов обуславливают необходимость тщательного мониторинга количества тромбоцитов и коррекции дозы препарата [39-41]. Для коррекции дозы, как уже было сказано выше, может потребоваться определение концентрации свободной фракции ВК в крови с использованием современных лабораторных методов.

На рис. представлены результаты исследования в поддержку регулярного мониторинга уровня тромбоцитов у пациентов, принимающих ВК [33]. Графики показывают, что у психиатрических пациентов, принимающих препараты ВК,

снижается уровень тромбоцитов, причем этот эффект более выражен у пожилых. Отмечено, что существенное влияние препарата на уровень тромбоцитов начинается с 3 месяцев.

Коррекция тромбоцитопении может проводиться снижением дозы ВК или ее заменой на другие противоэпилептические средства. Так, тромбоцитопения в среднем устраняется в течение двух недель [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вальпроевая кислота рассматривается в качестве варианта лечения первой линии как при биполярном

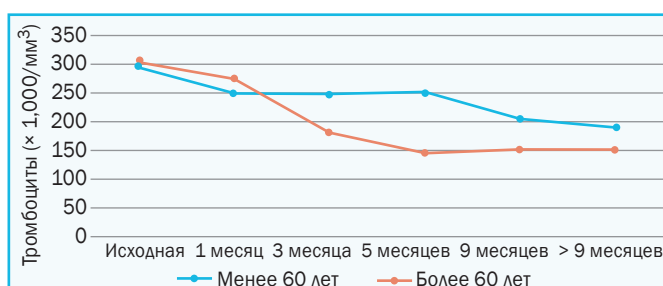


Рис. Средние показатели уровня тромбоцитов у психиатрических больных, принимающих ВК [33] / Mean platelet count in psychiatric patients taking valproic acid [33]

расстройстве, так и при различных формах эпилепсии в свете ее эффективности и относительной безопасности. Более чем 40-летний клинический опыт четко установил общие побочные эффекты, связанные с ВК, включая гепатотоксичность и тератогенные риски. Удивительно, что тромбоцитопения считается распространенным побочным эффектом в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, но все-таки вызывает меньший интерес в клинических исследованиях, несмотря на важные терапевтические последствия. Развитие тромбоцитопении под действием ВК наблюдается у 5–54% пациентов и может иметь различные патогенетические механизмы. Проведенные исследования подтверждают причинно-следственную связь между приемом препарата и снижением уровня тромбоцитов, более того, обнаружена обратная зависимость между дозой ВК и количеством циркулирующих тромбоцитов. Вместе с тем нужно учитывать фармакокинетические данные, которые свидетельствуют о том, что концентрация ВК в крови нестабильна и плохо предсказуема. Пожилой возраст, женский пол и исходно низкое число тромбоцитов является дополнительным фактором риска тромбоцитопении. Следует также помнить, что пожилые пациенты часто получают несколько лекарственных средств, которые могут увеличить риск тромбоцитопении и кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и другие). Именно поэтому необходимо проявлять особую осторожность при назначении данного препарата пациентам пожилого возраста, особенно в дозе > 1000 мг/день. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Н. В. Изможерова, Л. И. Кадников.
Написание текста — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.
Сбор и обработка материала — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.
Обзор литературы — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.
Анализ материала — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.
Редактирование — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников.

Утверждение окончательного варианта статьи — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников.

Contribution of authors:

Concept of the article — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov.
Text development — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.
Collection and processing of material — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.
Literature review — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.
Material analysis — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.
Editing — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov.
Approval of the final version of the article — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov.

Литература/References

1. Al-Nouri Z. L., George J. N. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review, 2012. *Drug Saf.* 2012; 35 (8): 693–694. <https://doi.org/10.2165/11633310-000000000-00000>.
2. Verrotti A., Greco R., Matera V., et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 611–614. DOI: 10.1016/S0887-8994(99)00060-0.

3. Chen H. F., Xu L. P., Luo Z. Y., et al. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 767–770. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S47718>.
4. Kakunje A., Prabhu A., Sindhu Priya E. S., et al. Valproate: It's Effects on Hair. *Int J Trichology.* 2018; 10 (4): 150–153. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_10_18.
5. Nanau R. M., Neuman M. G. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem.* 2013; 46 (15): 1323–1338. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012>.
6. Burton B. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetacetate. *J Am Chem Soc.* 1882; 3: 385–395.
7. López-Muñoz F., Baumeister A. A., Hawkins M. F., Alamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012; 40 (1): 34–42. PMID: 22344494.
8. Tomson T., Battino D., Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (2): 141. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00398-1).
9. Fountoulakis K. N., Grunze H., Vieta E., et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 20: 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>.
10. Карпова В. И., Пылаева О. А., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Вальпроевая кислота и ее соли — от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Русский журнал детской неврологии.* 2011; 6 (3): 36–44. *Karpova V. I., Pylaeva O. A., Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Valproic acid and its salts — from history of discovery to clinical practice (a historical review). Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2011; 6 (3): 36–44. (In Russ.)
11. Chateauvieux S., Morceau F., Dicato M., Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 479364. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>.
12. Smetana K. S., Cook A. M., Bastin M. L., Oyler D. R. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2016; 36: 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.06.023>.
13. Bentué-Ferrer D., Tribut O., Verdier M. C.; Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. *Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate [Therapeutic drug monitoring of valproate]. Therapie.* 2010; 65 (3): 233–240. French. <https://doi.org/10.2515/therapie/2010029>.
14. Lin K., Cao V. F. S., Au C., Dahri K. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Free Valproic Acid Levels: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022; 61 (10): 1345–1363. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01171-w>.
15. Wallenburg E., Klok B., de Jong K., et al. Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit.* 2017; 39 (3): 269–272. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000405>.
16. Tseng Y. J., Huang S. Y., Kuo C. H., et al. Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0238201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238201>.
17. Doré M., San Juan A. E., Frenette A. J., Williamson D. Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy.* 2017; 37 (8): 900–907. <https://doi.org/10.1002/phar.1965>.
18. Nasreddine W., Dirani M., Atweh S., et al. Determinants of free serum valproate concentration: A prospective study in patients on divalproex sodium monotherapy. *Seizure.* 2018; 59: 24–27. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.012>.
19. Riker R. R., Gagnon D. J., Hatton C., et al. Valproate Protein Binding Is Highly Variable in ICU Patients and Not Predicted by Total Serum Concentrations: A Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy.* 2017; 37 (4): 500–508. <https://doi.org/10.1002/phar.1912>.
20. Остроумова О. Д., Кравченко Е. В., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (4): 56–64. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-56-64>. *Ostroumova O. D., Kravchenko E. V., Kochetkov A. I. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28 (4): 56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-56-64>.
21. Verrotti A., Scaparrotta A., Grosso S., et al. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci.* 2014; 35: 983–993. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1701-0>.
22. Ibadova R. Valproic acid-induced thrombocytopenia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017; 21 (1): E31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.792>.

23. Nasreddine W., Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008; 49 (3): 438–445. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x>.
24. Schobben F., van Der Kleijn E. Determination of sodium di-n-propylacetate in plasma by gas-liquid chromatography. *Pharmacol Week*. 1974; 109: 30–33.
25. Vajda F., Morris P., Drummer O., Bladin P. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate. In Legg NJ (Ed). *Treatment of epilepsy*. MCS Consultants, Tunbridge Wells, Kent, United Kingdom. 1976: 91–100.
26. Barr R. D., Copeland S. A., Stockwell M. L., et al. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*. 1982; 57 (9): 681–684. <https://doi.org/10.1136/adc.57.9.681>.
27. Kim D. W., Kim W., Lee C. H., Chun Y. I. Thrombocytopenia during intravenous valproic acid therapy in the neurological intensive care unit. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45 (5): 1014–1020. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13125>.
28. Buoli M., Serati M., Botturi A., Altamura A. C. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R D*. 2018; 18 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0224-6>.
29. Iorio M. L., Moretti U., Colcler S., et al. Use and safety profile of antiepileptic drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (4): 409–415. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0236-6>.
30. May R. B., Sunder T. R. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1098–1101. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02139.x>.
31. Vasudev K., Keown P., Gibb I., McAllister-Williams R. H. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30 (3): 282–285. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db2684>.
32. Conley E. L., Coley K. G., Pollock B. G., et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (11): 1325–1330. <https://doi.org/10.1592/phco.21.11.1325.34418>.
33. Tranel T. J., Ahmed I., Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (1): 128–130. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.128>.
34. Zighetti M. L., Fontana G., Lussana F., et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia*. 2015; 56 (5): e49–52. <https://doi.org/10.1111/epi.12952>.
35. Post D. S., van der Veer A., Schijns O. E. M. G., et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2022; 17 (2): e0264351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264351>.
36. Nasreddine W., Atweh S. F., Beydoun A. A., et al. Predicting the occurrence of thrombocytopenia from free valproate levels: A prospective study. *Seizure*. 2022; 94: 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.11.018>.
37. Martínez-Lazcano M. T., Esplá-González S., Herráiz-Robles P., et al. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada [Use of valproic acid in long stay units of psychiatry]. *Farm Hosp*. 2015; 39 (2): 92–101. Spanish. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>.
38. Gagnon D. J., Fontaine G. V., Smith K. E., et al. Valproate for agitation in critically ill patients: A retrospective study. *J Crit Care*. 2017; 37: 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.006>.
39. Tohen M., Castillo J., Baldessarini R. J., et al. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 413–418. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.413>.
40. Gidal B., Spencer N., Maly M., et al. Valproate-mediated disturbances of hemostasis: relationship to dose and plasma concentration. *Neurology*. 1994; 44: 1418–1422. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.8.1418>.
41. Shaikh A. S., Liu H., Li Y., et al. Therapeutic drug monitoring of valproic acid. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31 (4(Special)): 1773–1776. PMID: 30203778.
42. Riahi-Zanjani B., Delirrad M., Fazeli-Bakhtiyari R., et al. Hematological Consequences of Valproic Acid in Pediatric Patients: A Systematic Review with a Mechanistic Approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21 (4): 316–325. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210811162345>.

Сведения об авторах:

Измозерова Надежда Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; главный внештатный специ-

алист — клинический фармаколог, Министерство здравоохранения Свердловской области; nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; art_popov@mail.ru

Антропова Ирина Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, 5; aip.hemolab@mail.ru

Кадников Леонид Игоревич, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; kadn-leonid@mail.ru

Кружевникова Дарья Александровна, студентка лечебно-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; krugvlinka@mail.ru

Макарова Ольга Александровна, студентка лечебно-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; o.makarova.o@yandex.ru

Information about the authors:

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and clinical pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Chief freelance specialist-clinical pharmacologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk region; nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy and Urgent Medical Care Service, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; art_popov@mail.ru

Irina P. Antropova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Klyuchevskaya str., Ekaterinburg, 620109, Russia; aip.hemolab@mail.ru

Leonid I. Kadnikov, PhD student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; kadn-leonid@mail.ru

Daria A. Kruzhevnikova, Student of Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; krugvlinka@mail.ru

Olga A. Makarova, Student of Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; o.makarova.o@yandex.ru

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.12.2023

Принята в печать/Accepted 08.12.2023

Когнитивный дефицит и уровень коронарного кальция при артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы

Л. А. Мубинова¹В. А. Разин²¹ Городская больница № 2, Ульяновск, Россия, lejsan.shaidullova@yandex.ru² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия, razin1975@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

Резюме

Введение. В статье представлены результаты исследования по выявлению когнитивного дефицита на основании анализа уровня коронарного кальция у пациентов с сопутствующей патологией в виде артериальной гипертензии и бронхиальной астмы. В настоящее время считается, что длительно существующее повышение уровня артериального давления, не имеющего должной коррекции, приводит к когнитивным нарушениям. В то же время бронхиальная астма при отсутствии должной терапии, в том числе и в случае снижения приверженности лечению и, как следствие, возникновения хронической гипоксии головного мозга, оказывает влияние на когнитивные функции. Неоднократно доказано, что увеличение кальциевого индекса в сочетании с сопутствующей коморбидностью ухудшает перфузию головного мозга, что, несомненно, сказывается на когнитивных функциях.

Цель работы. Целью данного исследования является оценка уровня коронарного кальция и когнитивного дефицита у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой. В ходе работы обследовано 83 пациента с коморбидными состояниями в виде артериальной гипертензии и бронхиальной астмы, проведено тестирование по данным шкалам и расчет кальциевого индекса, что позволило получить следующие результаты.

Результаты. Кальциевый индекс (показатель Агастона) в I группе с артериальной гипертензией составил $41,2 \pm 32,1$; во II группе с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой — $91,0 \pm 45,2$, в III группе условно здоровых — $7,1 \pm 2,1$. Для оценки уровня и наличия начальных когнитивных нарушений использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций и краткая шкала оценки психического статуса. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций пациенты с артериальной гипертензией набрали $27,4 \pm 1,7$ балла. Группа пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в среднем набрала $26,5 \pm 1,6$ балла, а контрольная группа — $28,1 \pm 1,4$ балла. По краткой шкале оценки психического статуса в I группе пациентов с артериальной гипертензией по результатам опроса получено $28,7 \pm 0,9$, во II группе с сочетанием артериальной гипертензии и бронхиальной астмы — $28,1 \pm 1,2$, в III группе условно здоровых пациентов — $29,3 \pm 0,8$ балла.

Ключевые слова: коронарный кальций, коморбидность, когнитивный дефицит, когнитивные функции, артериальная гипертензия, бронхиальная астма.

Для цитирования: Мубинова Л. А., Разин В. А. Когнитивный дефицит и уровень коронарного кальция при артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 36–39. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.005>

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

Cognitive deficits and coronary calcium levels in hypertension on the background of bronchial asthma

Leysan A. Mubanova¹

Vladimir A. Razin²

¹ City Hospital No. 2, Ulyanovsk, Russia, leysan.shaidullova@yandex.ru

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, razin1975@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

Abstract

Background. The article presents the results of a study to identify cognitive deficits in patients based on the level of coronary calcium with concomitant pathology in the form of hypertension and bronchial asthma. Currently, it is believed that a long-term increase in blood pressure, which does not have proper correction, leads to cognitive impairment. At the same time, bronchial asthma, in the absence of proper therapy, in the case of reduced adherence to treatment and as a result of the occurrence of chronic hypoxia of the brain, the disease affects cognitive functions. It has been repeatedly proven that an increase in the calcium index in combination with concomitant comorbidity worsens brain perfusion, which undoubtedly affects cognitive functions.

Objective. The purpose of this study is to evaluate coronary calcium and cognitive deficits in comorbid patients with arterial hypertension and bronchial asthma. In the course of the work, 83 patients with comorbid conditions of hypertension and BA were examined, tested according to these scales and calculated the calcium index, which allowed us to obtain the following results.

Results. The calcium index (Agaston index) in group I with (AH) 41.2 ± 32.1 ; in group II with AH and BA 91.0 ± 45.2 , in group III conditionally healthy – 7.1 ± 2.1 . The Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoSA) and the Short Mental Status Assessment Scale (MMSE) were used to assess the level and presence of initial cognitive impairment. According to the MoHS scale, patients with arterial hypertension scored 27.4 ± 1.7 points. The group of patients with bronchial asthma in combination with arterial hypertension scored an average of 26.5 ± 1.6 points, the control group scored 28.1 ± 1.4 points. According to the MMSE scale: in group I, patients with arterial hypertension received 28.7 ± 0.9 according to the results of the survey; in group II with a combination of arterial hypertension and bronchial asthma – 28.1 ± 1.2 points, in group III conditionally healthy patients – 29.3 ± 0.8 points.

Keywords: coronary calcium, comorbidity, cognitive deficit, cognitive functions, arterial hypertension, bronchial asthma.

For citation: Mubanova L. A., Razin V. A. Cognitive deficits and coronary calcium levels in hypertension on the background of bronchial asthma. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 36-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.005>

Conflict of interests. Not declared.

Среди основных распространенных сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертония (АГ) является одной из частых причин прогрессирования цереброваскулярной патологии, что, бесспорно, связано с ее высокой распространенностью среди населения [1, 2].

Во множестве исследований показано, что когнитивные нарушения при АГ связаны с постепенным ухудшением кровоснабжения головного мозга из-за множественных изменений в структуре сосудов, квалифицируемых как гипертоническая ангиопатия. В связи с тем что АГ является одной из причин ремоделирования сосудов, в частности сосудов головного мозга (ГМ), она может способствовать снижению когнитивных функций, при этом клинические проявления будут зависеть от тяжести, длительности и других особенностей течения АГ [3].

Доказано, что хроническое, длительное и неконтролируемое повышение уровня артериального давления ведет к структурным изменениям в сердечно-сосудистой системе, а также органах-мишенях, одним из которых является ГМ. Это в свою очередь ухудшает прогноз течения заболевания, снижая приверженность лечению пациентов, что в конечном итоге ведет к когнитивному дефициту, проявляющемуся проблемами с памятью и ошибками в решении повседневных задач [4, 5].

Широко распространенной патологией дыхательной системы, приводящей к когнитивным нарушениям, является

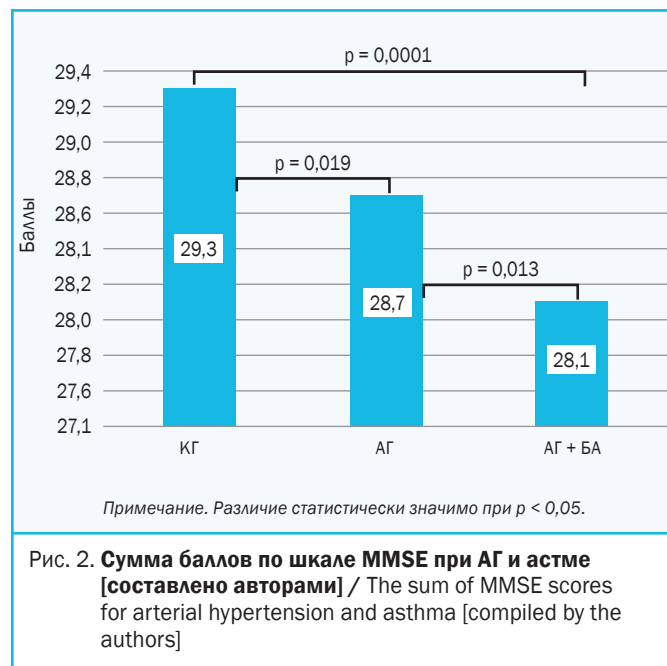
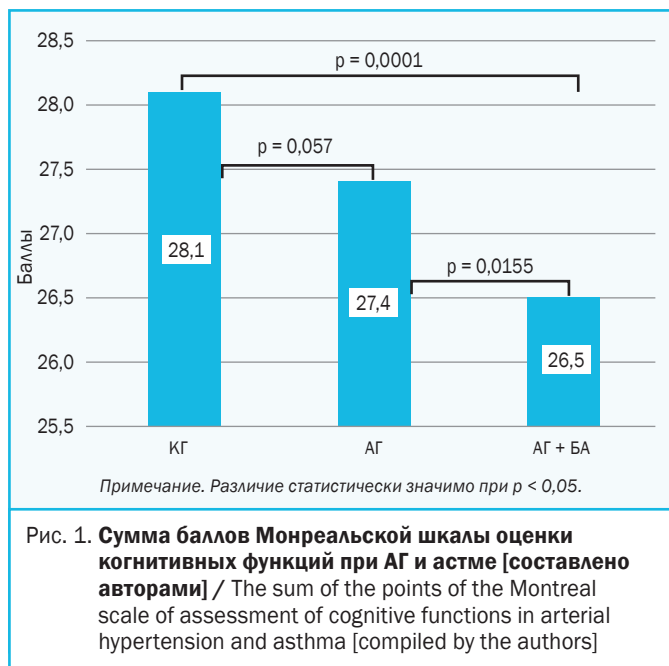
бронхиальная астма (БА). В основе патогенеза когнитивного дефицита при БА лежит нарушение мозгового кровообращения, которое развивается при длительно существующих хронических гипоксии и гиперкапнии. В результате происходит повреждение наиболее чувствительных нейронов ГМ. Множества существующих компенсаторных механизмов чаще всего оказывается недостаточно, поэтому в условиях длительно протекающей гипоксии в сочетании с гиперкапнией, воздействующих на нервные клетки, а также отсутствия соответствующей терапии основного заболевания происходит прогрессирование ишемии коры ГМ и, как следствие, снижение когнитивных функций [6-10].

При одновременном сочетании этих широко распространенных патологий и исходно имеющемся увеличении уровня кальциевого индекса увеличивается вероятность когнитивных нарушений у пациентов в связи с ухудшением трофики тканей ГМ на фоне хронической гипоксии [11-13]. Изучение влияния АГ и БА на когнитивные функции при разной степени выраженности данных заболеваний является актуальной темой.

Целью данного исследования является оценка коронарного кальция и когнитивного дефицита у коморбидных пациентов с АГ и БА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом данного исследования явилась группа пациентов с АГ и БА. Были обследованы 83 пациента от 40 до 65 лет.



В I группу (сравнения) вошли пациенты с существующей кардиальной коморбидностью – 47 человек с АГ, во II группу (основную) – 36 пациентов с сочетанием АГ и БА. Также была отобрана III контрольная группа (КГ) из 20 условно здоровых человек. Диагнозы исследуемым пациентам выставлены на основании клинических рекомендаций [14, 15]. Все включенные в исследование подписали информированное добровольное согласие на участие в нем.

Всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) с оценкой коронарного кальция для диагностики атеросклеротического поражения сосудов сердца с целью определения кальциевого индекса и степени выраженности коронарного атеросклероза [10].

Проведено анкетирование по Монреальской шкале (тест МоСа) для выявления начальных когнитивных нарушений и тестирование пациентов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) для оценки когнитивных функций, включая деменцию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анкетирования по шкале МоСа пациенты с сердечно-сосудистой патологией (АГ) из I группы в среднем набрали $27,4 \pm 1,7$ балла, II группы с БА в сочетании с АГ – $26,5 \pm 1,6$ балла, III контрольной группы – $28,1 \pm 1,4$ балла. Результаты сравнения когнитивных функций представлены на рис. 1.

Как видно из полученных данных (рис. 1), имеются статистически значимые различия в сумме баллов по шкале МоСа в КГ и у пациентов с сочетанием АГ и БА, также отмечено статистически значимое различие между группами АГ и АГ + БА. Следует отметить, что в контрольной группе и у пациентов с АГ баллы соответствуют отсутствию когнитивных нарушений, а при коморбидности отмечается легкий когнитивный дефицит.

При оценке по шкале MMSE пациенты с АГ из I группы по результатам опроса набрали $28,7 \pm 0,9$ балла; из II группы с сочетанием АГ и БА – $28,1 \pm 1,2$ балла, из III группы условно здоровых участников – $29,3 \pm 0,8$ балла. Результаты сравнения психического статуса по шкале MMSE представлены на рис. 2.

Таким образом, в результате тестирования испытуемых по шкале оценки MMSE признаки деменции не выявлены. Однако имеются статистически значимые различия в сумме баллов MMSE между участниками из КГ и пациентами с АГ, а также пациентами с сочетанием АГ и БА. Кроме того, отмечено статистически значимое различие между группами АГ и АГ + БА (рис. 2).

При проведении КТ с оценкой кальциевого индекса (показатель Агастона) в I группе с АГ он составил $41,2 \pm 32,1$, во II группе с АГ и БА – $91,0 \pm 45,2$, в III группе условно здоровых – $7,1 \pm 2,1$. Имеются статистически значимые различия между КГ и пациентами с АГ ($p < 0,001$), между КГ и пациентами с АГ и БА ($p < 0,001$), между пациентами с АГ и пациентами с АГ и БА ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе анализа результатов исследования выяснилось, что группа пациентов с АГ в сочетании с БА имеет легкую степень нарушения когнитивных функций по итогам МоСа-теста.

Показатели кальциевого индекса как одного из биомаркеров возникновения коронарного атеросклероза и, как следствие, дальнейшего развития ишемической болезни сердца ассоциированы со снижением, а также ухудшением когнитивных функций. Чем больше значение кальциевого индекса, сочетающегося с коморбидностью, тем выше возможность возникновения нарушений когнитивных функций. **ЛВ**

Вклад авторов:

Мубинова Л. А. — концепция статьи, разработка дизайна исследования; сбор, обработка и анализ материала, написание текста.

Разин В. А. — концепция статьи, разработка дизайна исследования; редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

The contribution of the authors:

Mubina L. A. — the concept of the article, the development of the design of the study; writing the text; material collection and processing; material analysis

Razin V. A. — the concept of the article, the development of the design of the study; editing; approval of the final version of the article.

Литература/References

1. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фонакин А. В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 3 (1): 82-87.
Suslina Z. A., Geraskina L. A., Fonyakin A. V. Topical issues and a rational approach to the treatment of arterial hypertension in vascular pathology of the brain. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 3 (1): 82-87. (In Russ.)
2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Карпов Ю. А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 2: 73-80.
Shalnova S. A., Deev A. D., Karpov Yu. A. Arterial hypertension and coronary heart disease in the real practice of a cardiologist. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2006; 2: 73-80. (In Russ.)
3. Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2015; 5: 58-64.
Vakhnina N. V. Cognitive impairment in arterial hypertension. Meditsinskiy sovet. 2015; 5: 58-64. (In Russ.)
4. Камчатнов П. Р., Черемин Р. А., Скипетрова Л. А., Чугунов А. В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта. Терапия. 2022; 9: 152-162.
Kamchatnov P. R., Cheremin R. A., Skipetrova L. A., Chugunov A. V. Cognitive disorders of vascular genesis in the practice of a therapist. Terapiya. 2022; 9: 152-162. (In Russ.)
5. Барбараш О. Л., Давидович И. М., Смакотина С. А., Трубникова О. А. Артериальная гипертензия и ранние когнитивные расстройства. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2011. С. 131. ISBN: 5-202-00391-9.
Barbarash O. L., Davidovich I. M., Smakotina S. A., Trubnikova O. A. Arterial hypertension and early cognitive disorders. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2011. P. 131. (In Russ.)
6. Kroll J. L., Steele A. M., Pinkham A. E., et al. Hippocampal metabolites in asthma and their implications for cognitive function. *Neuroimage Clin.* 2018; 19: 213-221.
7. Ray M., Sano M., Wisnivesky J. P., et al. Asthma control and cognitive function in a cohort of elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63: 684-691.
8. Шаханов А. В., Коршунова Л. В., Сидорова И. В. Роль хронической обструктивной болезни легких в формировании когнитивных нарушений. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 1: 19-27.
Shakhanov A. V., Korshunova L. V., Sidorova I. V. The role of chronic obstructive pulmonary disease in the formation of cognitive impairment. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2019; 1: 19-27. (In Russ.)
9. Белевич С. Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М: Медицина, 2014. 256 с.
Bolevich S. B. Bronchial asthma and free radical processes (pathogenetic, clinical and therapeutic aspects). M: Meditsina, 2014. 256 p. (In Russ.)
10. Agatston A. S., Janowitz W. R., Hildner F. J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Col. I Cardiol.* 1990; 15 (4): 827-832.
11. Султанова М. Д. Цифровая рентгенография в диагностике коронарных кальцификаций: возможности и перспективы. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (4): 640-644. DOI: 10.17750/KMJ2017-640.
Sultanova M. D. Digital radiography in the diagnosis of coronary calcifications: opportunities and prospects. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 98 (4): 640-644. DOI: 10.17750/KMJ2017-640. (In Russ.)
12. Вольф Н. В., Шин Е. В. Связанные со старением изменения полушарной организации кратковременной памяти у мужчин и женщин. Сибирский научный медицинский журнал. 2016; 36 (4): 76-81.
Wolf N. V., Shin E. V. Changes in the hemispheric organization of short-term memory associated with aging in men and women. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2016; 36 (4): 76-81. (In Russ.)
13. Тарасова И. В., Трубникова О. А., Разумникова О. М. Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом. Атеросклероз. 2020; 16 (1): 59-67. DOI: 10.15372/ATER20200108.
Tarasova I. V., Trubnikova O. A., Razumnikova O. M. Plasticity of functional brain systems as a compensatory resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis. Ateroskleroz. 2020; 16 (1): 59-67. DOI: 10.15372/ATER20200108. (In Russ.)
14. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Год утверждения: 2020 г. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62>.
Clinical recommendations "Arterial hypertension in adults". Year of approval: 2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Website] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62> (In Russ.)
15. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Год утверждения: 2021 г. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2.
Clinical recommendations "Bronchial asthma". Year of approval: 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskimi Sovetom Minzdrava RF. [Website] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Мубинова Лейсан Альбертовна, заведующая терапевтическим отделением № 2, Государственное учреждение здравоохранения «Городская больница № 2», Россия, 432030, Ульяновск, просп. Нариманова, 99; leysan.shaidullova@yandex.ru

Разин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; razin1975@mail.ru

Information about the authors:

Leysan A. Mubina, Head of the therapeutic department No. 2, State Healthcare Institution City Hospital No. 2, 99 Narimanova ave., Ulyanovsk, 432030, Russia; leysan.shaidullova@yandex.ru

Vladimir A. Razin, Dr. of Sci (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University, 42 Lva Tolstogo Str., Ulyanovsk, 432017, Russia; razin1975@mail.ru

Поступила/Received 02.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.03.2024

Принята в печать/Accepted 05.03.2024

Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным комбинированным иммунодефицитным состоянием

Т. А. Крючкова¹

Е. В. Матвиенко²

Е. Д. Фалалеева³

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, haraba.tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6903-2524>

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, tabletko-2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>

³ Детская областная клиническая больница, Белгород, Россия, falaleeva1967@inbox.ru

Резюме

Введение. Одной из ведущих причин детской инвалидизации и смертности на современном этапе является наследственная и врожденная патология. Именно проблема ранней диагностики этих заболеваний у детей по-прежнему имеет большую научную и практическую значимость. Подходы к диагностике наследственных и врожденных заболеваний постоянно совершенствуются, расширяются области медицинской практики их применения. Это возможно благодаря широкому внедрению молекулярной генетики — большой и разнообразной группе молекулярно-генетических методов, предназначенных для выявления полиморфизмов в структуре гена. Значимость данного диагностического спектра для медицины в целом, в том числе и педиатрической практики, очевидна: это раннее выявление болезни и начало терапии, основанной на принципах доказательной медицины, применение препаратов, которые считаются безопасными и эффективными, на основании молекулярной диагностики; мониторинг лечения и определение прогноза.

Результаты. В статье представлен клинический случай течения наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным иммунодефицитным состоянием. Ребенок от пятой патологически протекавшей беременности, третьих оперативных родов. Тромбоцитопения у пациента с рождения. С двух месяцев жизни до одного года отмечаются частые острые респираторные инфекции (до двух раз в месяц), с одного года — один-два раза в месяц рецидивирующие носовые кровотечения. Впервые диагноз наследственной тромбоцитопении был заподозрен в Детской областной клинической больнице Белгорода. Пациент был направлен для дальнейшего обследования с целью верификации диагноза в конце 2021 г. в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. По результатам молекулярно-генетического обследования определены мутации в генах *ETV6* (участвует в гематопоезе путем воздействия на пролиферацию и дифференцировку клеток) и *PTEN* (супрессор опухолевого роста) в гетерозиготном состоянии. Неоднократно находился на госпитализации в Детской областной клинической больнице по месту жительства с основным клиническим диагнозом: «Первичный иммунодефицит комбинированный. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией гена *ETV6*». До настоящего времени проявления геморрагического синдрома и тромбоцитопении у ребенка сохраняются. Описанный случай представляет интерес в связи с редкостью данной патологии, трудностями, связанными с ее диагностикой, и подчеркивает необходимость взаимодействия команды специалистов для достижения наиболее благоприятного прогноза для пациентов с наследственными заболеваниями.

Ключевые слова: клинический случай, ребенок, первичный комбинированный иммунодефицит, наследственная тромбоцитопения.

Для цитирования: Крючкова Т. А., Матвиенко Е. В., Фалалеева Е. Д. Клинический случай наследственной тромбоцитопении у ребенка 6 лет с первичным комбинированным иммунодефицитным состоянием. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 40-46. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.006>

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

Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6 year old child with primary combined immunodeficiency condition

Tatyana A. Kryuchkova¹

Elena V. Matvienko²

Elena D. Falaleeva³

¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, haraba.tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6903-2524>

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, tabletko-2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0609-6889>

³ Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, falaleeva1967@inbox.ru

Abstract

Background. One of the leading causes of childhood disability and mortality at the present stage is hereditary and congenital pathology. It is the problem of early diagnosis of these diseases in children that still has great scientific and practical significance. Approaches to the diagnosis of hereditary and congenital diseases are constantly being improved, and the areas of medical practice of their application are expanding. This is possible thanks to the widespread introduction of molecular genetics — a large and diverse group of molecular genetic methods designed to identify polymorphisms in gene structure. The significance of this diagnostic spectrum for medicine in general, including pediatric practice, is obvious: early detection of the disease and initiation of therapy based on the principles of evidence-based medicine, the use of drugs that are considered safe and effective based on molecular diagnostics; monitoring treatment and determining prognosis.

Results. The article presents a clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6-year-old child with a primary immunodeficiency state. A child from the fifth pathological pregnancy, third surgical birth. The patient has had thrombocytopenia since birth. From two months of life to one year, frequent acute respiratory infections are observed (up to two times a month), from one year of age, recurrent nosebleeds are observed once or twice a month. For the first time, the diagnosis of hereditary thrombocytopenia was suspected at the Children's Regional Clinical Hospital in Belgorod. The patient was sent for further examination, in order to verify the diagnosis, at the end of 2021 to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Based on the results of a molecular genetic examination, mutations in the *ETV6* genes (participated in hematopoiesis by affecting cell proliferation and differentiation) and *PTEN* (tumor growth suppressor) in the heterozygous state were identified. He was repeatedly hospitalized in the children's regional clinical hospital at his place of residence with the main clinical diagnosis: Primary combined immunodeficiency. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation of the *ETV6* gene. To this day, the manifestations of hemorrhagic syndrome and thrombocytopenia in the child persist. The described case is of interest due to the rarity of this pathology, the difficulties associated with its diagnosis, and emphasizes the need for interaction between a team of specialists to achieve the most favorable prognosis for patients suffering from hereditary diseases.

Keywords: clinical case, child, primary combined immunodeficiency, hereditary thrombocytopenia.

For citation: Kryuchkova T. A., Matvienko E. V., Falaleeva E. D. Clinical case of hereditary thrombocytopenia in a 6 year old child with primary combined immunodeficiency condition. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 40-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.006>

Conflict of interests. Not declared.

Наследственная и врожденная патология — одна из ведущих причин детской инвалидности и смертности в настоящее время [1]. Это обусловлено ее высоким удельным весом в структуре детской заболеваемости и смертности. Поэтому проблема ранней диагностики таких заболеваний у детей по-прежнему имеет большое научное и практическое значение. Среди таких болезней особое место занимает патология гемостаза и иммунной системы, сопровождающаяся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям [2]. Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом при различных патологических состояниях гематологической и негематологической природы, требующих проведения подробного дифференцированного диагноза [3, 5]. Тромбоциты

играют ведущую роль в коагуляционном гемостазе. Определение истинных причин тромбоцитопений имеет важное значение, поскольку тактика ведения больных может существенно различаться [4, 5].

Наследственные тромбоцитопении — это редкие нарушения свертываемости крови, которые вызывают дефицит тромбоцитов в раннем детстве. Точных данных об их распространенности в мировой литературе нет [5, 6]. В России частота встречаемости данной патологии оценивалась как 1 на 300-400 тыс. новорожденных [4, 7, 8].

Наследственные тромбоцитопении можно классифицировать по различным признакам: типу наследования, характерному молекулярному дефекту, механизму развития, размеру тромбоцитов, наличию клинических проявлений и лабораторных показателей [9]. Спектр клинических проявлений довольно

широк — от бессимптомных эпизодов тромбоцитопении до угрожающей жизни полиорганной недостаточности с различной степенью выраженности геморрагического синдрома (от легкого образования экхимозов, кровотечений после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, до спонтанных кровотечений) [5, 10, 11]. Степень тяжести геморрагического синдрома чаще всего коррелирует со степенью выраженности тромбоцитопении.

Диагностика наследственных тромбоцитопений обычно затруднена, так как происходит не только снижение уровня тромбоцитов, но и их врожденная дисфункция в результате мутаций генов, участвующих в дифференцировке мегакариоцитов, образовании и выходе тромбоцитов в кровоток [5, 12].

Идентификация основного гена, виновного в возникновении этого забо-

левания, является непростой задачей, учитывая многообразие клинических проявлений и прогноз, при котором некоторые дефекты могут привести к гематологическим злокачественным новообразованиям (ЗНО). Одна из нозологических групп наследственных тромбоцитопений — это *ETV6*-ассоциированная тромбоцитопения, характеризующаяся повышенным риском развития миелоидных новообразований. При тромбоцитопении, обусловленной мутацией *ETV6*, наблюдается нарушение созревания мегакариоцитов и дефект образования протромбоцитов *in vitro*. *ETV6* действует как супрессор транскрипции, ингибируя активность ряда факторов, важных для развития мегакариоцитов.

Вследствие гиподиагностики распространенность этой группы наследственных тромбоцитопений не велика, т. к. в литературе описаны лишь единичные случаи заболевания. Предполагается, что мутации *ETV6* встречаются относительно редко — не более чем в 5% случаев [13, 14].

Диагностика наследственных тромбоцитопений остается до сих пор затруднительной, поскольку эти заболевания встречаются относительно редко и практические врачи недостаточно хорошо осведомлены о данной патологии [7]. Окончательный диагноз может быть подтвержден только идентификацией мутации, что требует проведения дополнительных исследований в специализированных учреждениях и лабораториях, поэтому в их отсутствие пациентам с наследственной тромбоцитопенией без других патологических симптомов устанавливается диагноз «иммунная тромбоцитопения» как наиболее распространенная нозология в структуре тромбоцитопений. Своевременная диагностика этого редкого заболевания очень важна для выбора правильной тактики ведения пациента. Улучшение генетического тестирования облегчит постановку точного диагноза и позволит избежать неверного лечения [3, 15].

Нередко тромбоцитопения имеет место и при нарушении функционирования иммунной системы у детей — иммунодефиците, или иммунологической недостаточности [2, 16, 17]. Различают первичные и вторичные иммунодефициты.

Многие нозологические синдромы первичных иммунодефицитов (ПИД) включают в свой симптомокомплекс различные микроаномалии и вро-

жденные пороки развития различных органов [18]. Как правило, это не сопутствующая патология, а следствие одних и тех же генетических дефектов. Поэтому пациентам с различными пороками развития необходимо иммунологическое консультирование для исключения клинических признаков иммунодефицита [19]. Полиморфизм клинических проявлений и наличие общих признаков при различных заболеваниях часто затрудняют диагностику ПИД и приводят к врачебным ошибкам не только в отношении диагноза, но и лечения, которое порой оказывается малоэффективным.

Пациенты с периодически повторяющимися инфекциями чаще 1–2 раз в год, аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, атопией и лимфопролиферативными расстройствами должны вызывать настороженность у врачей в плане ПИД и находиться под их постоянным контролем [20]. Несмотря на относительную редкость ПИД, необходимо помнить об этой группе заболеваний в случаях тяжелых и рецидивирующих инфекций, поскольку ранняя диагностика предупреждает развитие необратимых последствий и позволяет своевременно начать проведение адекватной терапии. Только своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволят поддерживать качество жизни больных детей и обеспечивать более высокую выживаемость пациентов, а также получать и экономическую выгоду в перспективе [19].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение онкогематологии детской областной клинической больницы (ДОКБ) Белгорода в начале марта текущего года поступил ребенок 3. в возрасте 6 лет 10 мес с жалобами на частые обильные носовые кровотечения, геморрагическую сыпь на коже нижних конечностей, частые респираторные заболевания, изменения в общем анализе крови по типу тромбоцитопении.

Из анамнеза заболевания известно, что у ребенка с первых дней жизни наблюдалась тромбоцитопения (82–90 тыс./мкл), проявления геморрагического синдрома на коже лица и туловища в виде необильной петехиальной сыпи и экхимозов. Наблюдался в отделении патологии новорожденных детей ДОКБ Белгорода с диагнозом «изоиммунная (аллоиммунная) тромбоцитопения». Была проведена гемостатическая, иммуотропная терапия внутривен-

ными иммуноглобулинами (ВВИГ: Октагам — 0,4 г/кг). На фоне проведенного лечения уровень тромбоцитов в гемограмме увеличился до 297 тыс./мкл. После выписки из отделения амбулаторно по месту жительства получал этамзилат (10–15 мг/кг/сут), фолиевую кислоту внутрь в возрастных дозах. Наблюдался у кардиолога по поводу врожденного порока сердца — дефекта межпредсердной перегородки.

С 2 мес жизни у ребенка отмечают частые острые респираторные инфекции (ОРВИ) — до 2 раз в месяц. В 1 год перенес острый бронхит. ОРВИ после 1 года переносил 1 раз в месяц с применением антибактериальной терапии до 5–6 раз в год. В 2 года находился на стационарном лечении в педиатрическом отделении по месту жительства с диагнозом «острая внебольничная пневмония».

С 1 года жизни у ребенка отмечаются частые носовые кровотечения, появление спонтанных экхимозов разного размера (от 1 до 3–3,5 см) на коже нижних конечностей без травматизации мягких тканей. С 1,5 года жизни носовые кровотечения участились (1–2 раза в неделю), в связи с чем был направлен на консультацию к гематологу ОДКБ. Уровень тромбоцитов в общем анализе крови составлял 77 тыс./мкл. Однако в связи с катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей на фоне очередной ОРВИ в то время ребенок не был госпитализирован. Даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению в амбулаторных условиях по месту жительства.

Пациент впервые был госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ Белгорода в возрасте 2 лет 8 мес в январе 2019 г. с диагнозом «иммунная тромбоцитопения». При поступлении в ходе обследования в клиническом анализе крови отмечалась выраженная тромбоцитопения — 39 тыс./мкл, со стороны других ростков крови изменения не выявлены.

Исследования агрегации тромбоцитов проводили с помощью образцов с содержанием тромбоцитов менее 100 тыс./мкл. Скрининговые коагулологические тесты — в пределах референтных значений.

Миелограмма от 19.01.2019 г.: бластные клетки — 0,25%, пунктат костного мозга представлен всеми ростками кроветворения, мегакариоцитарный росток расширен, отшнуровка тромбоцитов слабо выражена.

Проводилась иммуностропная терапия ВВИГ (Октагам — 0,4 г/кг массы тела), этамзилат (10–15 мг/кг/сут). На фоне лечения уровень тромбоцитов увеличился до 55 тыс./мкл. Однако, учитывая частые носовые кровотечения (1–2 раза в день) и выраженную тромбоцитопению, была проведена пульс-терапия дексаметазоном из расчета 20 мг/м² в течение 4 суток, после окончания которой уровень тромбоцитов в общем анализе крови увеличился до 150 тыс./мкл. В течение последующего времени тромбоцитопения в гемограмме сохранялась в пределах от 70 тыс. до 90 тыс./мкл, а также отмечались рецидивирующие носовые кровотечения.

Впервые был проконсультирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» (Москва) в начале октября 2019 г. в возрасте 2 лет 11 мес, когда было высказано предположение о наследственной тромбоцитопении и рекомендовано наблюдение у гематолога по месту жительства. В течение всего 2019 г. уровень тромбоцитов сохранялся в диапазоне 70–90 тыс./мкл. В конце октября 2019 г. повторно госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ с уровнем тромбоцитов 49 тыс./мкл. Была проведена иммуностропная терапия ВВИГ, пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС) без выраженного эффекта, поскольку в контрольной гемограмме уровень тромбоцитов повысился только до 62 тыс./мкл.

В течение 2020 г. уровень тромбоцитов в общем анализе крови определялся в пределах от 33 тыс. до 74 тыс./мкл. Носовые кровотечения сохранялись в течение года с частотой 1–2 раза в неделю.

В марте 2021 г. ребенок был повторно госпитализирован в отделение онкогематологии ДОКБ Белгорода. Количество тромбоцитов в гемограмме при поступлении в стационар — 59 тыс./мкл. Проведена иммуностропная терапия ВВИГ (Октагам в/в капельно № 5), пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней внутривенно капельно). Терапия не принесла ожидаемого эффекта, т. к. количество тромбоцитов в гемограмме при выписке из стационара — 50 тыс./мкл.

В ноябре 2021 г. в возрасте 5,5 года ребенок был госпитализирован в отделение гнойной хирургии ДОКБ по поводу абсцедирующего лимфаденита подбородочной области. При поступлении уровень тромбоцитов

составил 47 тыс./мкл. Было проведено оперативное лечение: иссечение среднего свища шеи. При динамическом наблюдении пациента на протяжении всего периода на фоне лечения количество тромбоцитов оставалось низким. При повторной консультации гематолога в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» в конце 2021 г. выставлен диагноз «врожденная нормоцитарная тромбоцитопения». По результатам молекулярно-генетического обследования определена мутация в гене *ETV6* в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *ETV6* описаны у пациентов, предрасположенных к лейкозу. Также в результате обследования была определена мутация в гене *PTEN* в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *PTEN* описаны у пациентов с синдромом Коудена и гамартонными опухолями.

В июне 2022 г. проконсультирован аллергологом-иммунологом в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева». Заключение: ребенок с тромбоцитопенией, с частыми инфекционными эпизодами, обнаружен патогенный вариант в генах *ETV6* и *PTEN*. LOV-мутации в гене *PTEN* описаны у пациентов с гуморальным ПИД.

По результатам проведенного иммунологического обследования в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» отмечается незначимое снижение уровня ТРЕС (Т-рецепторное экспрессионное кольцо: 385 при норме 470–4100 на 10⁵ лейкоцитов) и незначительное снижение IgG до 5,92 г/л, иммунофенотипирование лимфоцитов — без значимых отклонений. Учитывая стабильный инфекционный статус, заместительная терапия не показана. Для дообследования и подбора тактики ведения пациента рекомендована госпитализация в стационар кратковременного лечения (СКЛ) НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, где он пребывал в течение 12 дней (с 23.08.2022 г. по 03.09.2022 г.) с клиническим диагнозом: «Основной — комбинированный ПИД, наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией гена *ETV6*; сопутствующий — задержка психоречевого развития, атрофический ринит, рецидивирующие носовые кровотечения, малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно), аневризма перимембранозной части межжелудочковой перегородки без дефекта), незначительное расширение корня аорты и легочного ствола, сердечная недостаточность 0-й стадии».

В отделение пациент поступил в стабильном соматическом статусе. В гемограмме: тромбоцитопения до 58 тыс./мкл. Остальные показатели в пределах нормы. Прямая проба Кумбса — отрицательная. Биохимические показатели крови, показатели коагулограммы в пределах нормы. При иммунологическом исследовании: общее число Т- и В-лимфоцитов не снижено, отмечается умеренное снижение переключенных В-клеток памяти до 0,019 × 10⁹/мл (4,6%). Уровень сывороточных иммуноглобулинов без значимых отклонений: IgG — 6,79 г/л, IgM — 0,973 г/л, IgA — 1,1 г/л. С целью оценки специфического антителообразования взят анализ на определение поствакцинальных антител. IgG к вирусу кори и краснухи, к токسينу коклюша, к дифтерийному анатоксину отсутствуют. IgG к столбнячному анатоксину — положительный. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) — отрицательная.

После проведения костномозговой пункции при описании миелограммы данных за неопластический процесс не получено. При вирусологическом исследовании: ПЦР на парвовирус В-19, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВЭБ — не обнаружено. При цитогенетическом исследовании костного мозга: при стандартном кариотипировании обнаружен нормальный кариотип.

Учитывая рецидивирующие носовые кровотечения и отягощенный инфекционный анамнез (шейный лимфаденит и оперированный свищевой ход), проведена мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа и мягких тканей шеи. Заключение: патология придаточных пазух носа не обнаружена, достоверно свищевые ходы не выявлены, шейной лимфаденопатии нет.

Консультация онколога, учитывая наличие мутации в гене *PTEN*: у ребенка имеет место синдром *PTEN*-гамартонных ассоциированных опухолей (*PTEN* Hamartoma Tumor Syndrom). У таких больных в разные возрастные периоды могут развиваться различные опухолевые заболевания, как доброкачественные, так и злокачественные. В связи с этим необходимо регулярное динамическое наблюдение.

Также ребенок был проконсультирован гематологом и кардиологом с соответствующими рекомендациями. Учитывая отягощенный инфек-

ционный анамнез, умеренное снижение переключенных В-клеток памяти, окончательно исключить диагноз ПИД нельзя. Ввиду удовлетворительного уровня сывороточных иммуноглобулинов в заместительной регулярной терапии иммуноглобулинами на текущий момент не нуждается. Вне инфекционных эпизодов ОРВИ показано продолжение вакцинации ребенка по национальному календарю с последующим исследованием поствакцинальных антител через 1 мес после введения вакцины. По результатам исследования необходимо решать вопрос о назначении заместительной терапии иммуноглобулином. Учитывая ассоциированную с мутацией в гене *ETV6* предрасположенность к ЗНО крови, в случае значимого снижения уровня тромбоцитов в гемограмме (ниже 30 тыс./мкл) ребенку рекомендовано проведение костномозговой пункции в краткие сроки с морфологическим и цитогенетическим исследованием костного мозга.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от пятой беременности, третьих срочных родов путем кесарева сечения. Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии ее первой половины, гестоза второй половины, анемии, нефропатии, острой пневмонии, обострения хронической обструктивной болезни легких. Вес при рождении — 3570 г, рост — 53 см. Закричал сразу, был приложен к груди через 30 минут. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. После рождения у ребенка возникли проявления геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи на коже лица и туловища, мышечная гипотония, термоллабильность. Уровень тромбоцитов в гемограмме — 128–88 тыс./мкл. Из роддома был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «изоиммунная тромбоцитопения».

Ребенок был привит БЦЖ в роддоме, далее до 2,5 года — вакцинация по национальному календарю без видимых побочных эффектов. С 2,5 лет не прививался из-за медицинского отвода.

Наследственный анамнез: у матери пациента, с ее слов, была выявлена тромбоцитопения в возрасте 36 лет — до 80 тыс./мкл и проведено молекулярно-генетическое исследование, патологии не обнаружено. Клинически отмечались редкие необильные носовые кровотечения, купирующиеся самостоятельно, единичные экхимозы в области нижних конечностей. Во время родов кровотечений не отмечалось.



Рис. 1. Больной 3. НТП. Петехиальная сыпь на коже лица и туловища [предоставлено авторами] / Patient Z. ITP. Petechial rash on the skin of the face and trunk [provided by the authors]

У отца ребенка в детстве до 7-летнего возраста были частые необильные носовые кровотечения, которые останавливались самостоятельно. Две сестры 15 и 10 лет, со слов матери больного ребенка, здоровы.

Аллергоанамнез: проявления пищевой аллергии в виде зудящей мелкоочечной сыпи на малину и клубнику.

При поступлении в онкогематологическое отделение ДОКБ Белгорода общее состояние пациента было средней степени тяжести за счет геморрагического синдрома. Самочувствие хорошее. Сознание ясное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Вес — 23 кг, рост — 130 см. Кожные покровы бледные, влажные. Отмечаются петехиальная сыпь и множественные экхимозы на разных этапах развития на коже лица, туловища (рис. 1) и конечностей (рис. 2).

Выражен периорбитальный цианоз. Слизистые полости рта влажные, бледно-розовые, чистые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, равномерно. Отеков нет. Тurgор тканей сохранен. Определяются подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы от 4 до 6 мм в диаметре, единичные, без-

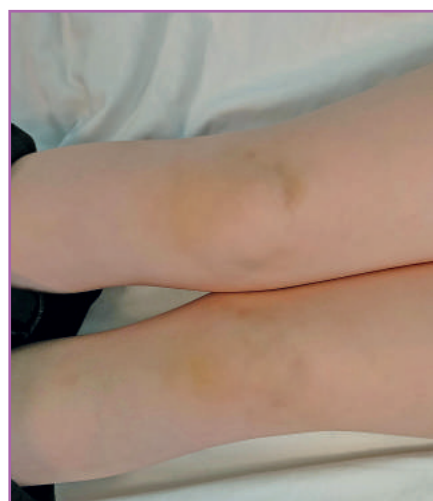


Рис. 2. Больной 3. НТП. Множественные экхимозы на разных этапах развития на коже нижних конечностей [предоставлено авторами] / Patient Z. ITP. Multiple ecchymosis at different stages of development on skin of the lower extremities [provided by the authors]

болезненные, неспаянные с окружающими тканями, плотноэластической консистенции, подвижные. При внешнем осмотре определяется гипертелоризм глаз, высокое «готическое» нёбо и добавочные дольки нёбных миндалин. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, эластичная, не увеличена.

Со стороны костно-мышечной системы — без патологических особенностей. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка обычной цилиндрической формы. Обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений — 20 в 1 минуту. Перкуторно — над легкими с обеих сторон определяется ясный легочный звук. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание с обеих сторон, хрипов нет.

Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца при перкуссии соответствуют возрастной норме. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. На верхушке сердца и в точке Боткина выслушивается короткий мягкий систолический шум, за пределы сердца не проводится. Частота сердечных сокращений — 84–86 ударов в 1 минуту, артериальное давление — 107/62 мм рт. ст. на обеих руках.

Таблица. Показатели лабораторных исследований крови пациента в онкогематологическом отделении [таблица составлена авторами] / Indicators of laboratory tests of the patient's blood in the oncohematological department [table compiled by the authors]

Исследование	03.03.2023 г.	07.03.2023 г.	Референсные значения
Клинический анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,7	4,4	$3,7-4,9 \times 10^{12}/\text{л}$
Hb, г/л 125 136 110-140	125	136	110-140
Лейкоциты, $\times \text{тыс.}/\text{мкл}$	5,9	9,8	До $10 \times 10^9/\text{л}$
Базофилы, %	0	0	0-1
Палочкоядерные, %	2	3	До 5
Эозинофилы, %	0	3	До 4
Сегментоядерные, %	62	22	50-65
Лимфоциты, %	28	64	25-30
Моноциты, %	8	8	3-11
Тромбоциты, $\times \text{тыс.}/\text{мкл}$	54	93	150-400
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	10	5	< 10
Биохимический анализ крови			
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	16		5-45
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	8		10-60
Общий белок, г/л	68		62-82
Креатинин, мкмоль/л	51		27-62
С-реактивный белок, мг/л	0,56		< 5
Коагулограмма			
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	25		32-42
Протромбиновый индекс, %	78		80-100
Международное нормализованное отношение	1,1		0,9-1,1

Живот активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный при пальпации. Язык влажный, чистый. Печень — по краю правой реберной дуги. Селезенка не выступает из-под края левой реберной дуги. Почки в положении лежа не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Половые органы сформированы по мужскому типу. Мочеиспускание — без патологических особенностей. Дизурии нет. Моча светло-желтая, прозрачная. Стул — 1 раз в день, оформлен, без патологических примесей.

Со стороны неврологического статуса: сознание ясное. Лицо симметрично, язык — по средней линии. Глазные щели симметричные. Нистагма нет. Реакция зрачков на свет живая, зрачки симметричные. Слух нормальный, глотание не нарушено.

Менингеальные симптомы отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Координационные пробы выполняет. Парезов и параличей нет. У ребенка отмечается задержка речевого развития.

Показатели лабораторных исследований крови пациента в онкогематологическом отделении представлены в таблице.

В отделении было проведено лечение: этамзилат внутривенно (10 мг/кг с 04.03.2023 г. по 09.03.2023 г.); транексамовая кислота внутривенно (25 мг/кг 3 раза в сутки с 03.03.2023 г. по 05.03.2023 г.); дексаметазон внутримышечно (10 мг с 04.03.2023 г. по 07.03.2023 г.). На фоне лечения отмечалась положительная динамика: геморрагическая сыпь значительно уменьшилась на коже нижних конечностей и практически исчезла на лице. Содержание тромбоцитов в контрольной гемограмме после лечения увеличилось до 93 тыс./мкл. Выписан под наблюдение участкового педиатра, гематолога и кардиолога по месту жительства с рекомендациями: медотвод от профпрививок на 3 мес, дицинон — по половине таблетки дважды в день (14 дней), Метилурациловая мазь (диоксометилтетрагидропиримидин) в нос (14 дней), контроль общего анализа крови — 1 раз в мес, повторный осмотр гематологом через 1 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай показывает, что негативные факторы, которые воздействовали на плод во время гестации, и отягощенный наследственный анамнез со стороны родителей ребенка, возможно,

способствовали формированию у него такого наследственного заболевания крови, как наследственная тромбоцитопения на фоне ПИД и врожденных пороков развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный клинический случай представлен нами с целью ознакомления врачей первичного звена с этими нозологическими формами, так как только своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволят поддерживать качество жизни больного ребенка и предупредить развитие серьезных осложнений. А медико-генетическое консультирование и методы пренатальной диагностики помогут планировать беременность и предотвратить рождение последующих детей с тяжелыми наследственными и врожденными заболеваниями.

Дальнейший прогноз у данного пациента будет зависеть от степени дефицита тромбоцитов в динамике, а также от наличия других системных или острых патологий. Специфической профилактики тромбоцитопений не существует. Родителям рекомендовано придерживаться здорового образа жизни на этапах планирования беременности и вынашивания плода, отказаться от вредных привычек, тщательно контролировать развитие ребенка. ЛВ

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., Намазова-Баранова Л. С., Альбицкий В. Ю. и др. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; (1): 35-41.
Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Al'bickiy V. Yu. i dr. Regularities and trends in infant and child mortality in the Russian Federation. Problemy social'noj gigieny, zdravooxraneniya i istorii mediciny. 2015; (1): 35-41. (In Russ.)
2. Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Болков М. А. и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Российская академия наук, 2018. 176 с.
Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Bolkov M. A. i dr. Primary immune deficiencies in early life Moskva: Rossijskaya akademiya nauk, 2018. 176 s. (In Russ.)
3. Swain F., Bird R. How I approach new onset thrombocytopenia. Platelets. 2020; 31 (3): 285-290. DOI: 10.1080/09537104.2019.1637835.

4. Smock K. J., Perkins S. L. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014; 36 (3): 269-278. DOI: 10.1111/ijlh.12214.
5. Федорова Д. В. Диагностика наследственной патологии тромбоцитов у детей и подростков с геморрагическим синдромом: автореф. ... дис. к.м.н. М., 2020. 29 с.
Fedorova D. V. Diagnosis of hereditary pathology of platelets in children and adolescents with hemorrhagic syndrome: abstract ... dissertation of Candidate of medical sciences. М., 2020. 29 s. (In Russ.)
6. Lassandro G., Carriero F., Noviello D., et al. Successful Eltrombopag Therapy in a Child with MYH9-Related Inherited Thrombocytopenia. *Children (Basel).* 2022; 9 (12): 1839. DOI: 10.3390/children9121839.
7. Гобадзе Д. А., Жарков П. А., Федорова Д. В., Плясунова С. А. Редкие причины изолированной тромбоцитопении у детей на примере трех клинических наблюдений. *Педиатрия.* 2018; 97 (4): 145-151.
Gobadze D. A., Zharkov P. A., Fedorova D. V., Plyasunov S. A. Rare causes of isolated thrombocytopenia in children on the example of three clinical cases. *Pediatrics.* 2018; 97 (4): 145-151. (In Russ.)
8. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Папаян К. А. и др. MYH9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (Обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология.* 2018; 22 (3): 88-94. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94>.
Grigorieva O. P., Savenkova N. D., Papayan K. A. MYH9-associated Epstein syndrome: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (Literature review and clinical observation). *Nefrologiya.* 2018; 22 (3): 88-94. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94>. (In Russ.)
9. Nurden A. T., Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (1): 2-9.
10. Funakoshi Y., Okada M., Matsumoto M., Kokame K., Moriuchi H. Siblings with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki.* 2017; 58 (8): 933-937. Japanese. DOI: 10.11406/rinketsu.58.933.
11. Сунцова Е. В., Калинина М. П., Аксёнова М. Е. и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 40-48. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48>.
Suntsova E. V., Kalinina M. P., Aksionova M. E., et al. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH9 gene. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2017; 16 (1): 40-48. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48>. (In Russ.)
12. Nurden A. T., Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica.* 2020; 105 (8): 2004-2019.
13. Gibson C. J., Steensma D. P. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(19): 4633-4642. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3044.
14. Bastida J. M., Gonzalez-Porras J. R., Rivera J., Lozano M. L. Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in Inherited Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4330.
15. Zhang L., Yu J., Xian Y., Wen X., et al. Application of high-throughput sequencing for hereditary thrombocytopenia in southwestern China. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35 (8): e23896. DOI: 10.1002/jcla.23896.
16. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14 (S2): 61.
17. Делябина С. С., Черемохин Д. А., Тузанкина И. А. и др. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей в раннем возрасте. Российский иммунологический журнал. 2020; 23 (4): 505-514. DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA.
Deryabina S. S., Cheremokhin D. A., Tuzankina I. A. A retrospective analysis of cases of primary immunodeficiencies in children at an early age. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal.* 2020; 23 (4): 505-514. DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA. (In Russ.)
18. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. М., 2022. 46 с.
Clinical Guidelines. Primary immunodeficiencies with predominant insufficiency of antibody synthesis. М., 2022. 46 s. (In Russ.)
19. Veramendi-Espinoza L. E., Zafra-Tanaka J. H., Toribio-Dionicio C., Huamán M. R., Pérez G., Córdova-Calderón W. Awareness of primary immunodeficiency diseases at a national pediatric reference center in Peru. *Einstein (Sao Paulo).* 2021; 19: eAO6289. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021AO6289.
20. Шамраева В. В., Фурсова Н. В. Клинический случай: первичный иммунодефицит – гипер-IgE-синдром (синдром Жоба) у шестилетнего ребенка как результат спонтанной мутации в гене STAT3. Амурский медицинский журнал. 2022; (1): 79-82. DOI: 10.24412/2311-5068_2022_1_79.
Shamraeva V. V., Fursova N. V. Clinical case: primary immunodeficiency – hyper-IgE syndrome (Job's syndrome) in a six-year-old child as a result of a spontaneous mutation in the STAT3 gene. *Amurskii medicinskii zhurnal.* 2022; (1): 79-82. DOI: 10.24412/2311-5068_2022_1_79 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Крючкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; haraba.tanya@mail.ru

Матвиенко Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; tabletk-2013@mail.ru

Фалалеева Елена Дмитриевна, гематолог онкогематологического отделения, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308004, Белгород, ул. Губкина, 44; falaleeva1967@inbox.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Kryuchkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Children's Surgical Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; haraba.tanya@mail.ru

Elena V. Matvienko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Children's Surgical Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; tabletk-2013@mail.ru

Elena D. Falaleeva, hematologist of the oncohematological department, Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkina str., Belgorod, 308004, Russia; falaleeva1967@inbox.ru

Поступила/Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 22.02.2024

Принята в печать/Accepted 28.02.2024

Доказательная база фармаконутрицевтиков с хондропротективным действием

О. А. Шавловская¹, shavlovskaya@lmsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, WoS Researcher ID: V-4470-2018, Scopus Author ID: 15124744300, РИНЦ SPIN-код: 5300-4282

И. Д. Романов^{1, 2}, <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>, Scopus Author ID: 57211891982; РИНЦ SPIN-код: 5960-1607

И. А. Бокова³, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, Scopus Author ID: 24773384800; РИНЦ SPIN-код: 6123-7160

¹ Международный университет восстановительной медицины, Москва, Россия,

² Сеть медицинских центров «МД Клиник», Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Резюме

Введение. Остеоартрит является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата во всем мире и частой причиной развития хронического болевого синдрома и инвалидности. Входящие в состав ряда фармаконутрицевтиков хорошо известные молекулы, такие как хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неденатурированный коллаген II типа, обладают подтвержденными эффектами в отношении суставного хряща, субхондральной кости, синовию. Применение данных молекул позволяет влиять на основные звенья патогенеза остеоартрита и в конечном итоге может замедлять прогрессию заболевания, улучшать качество жизни пациентов. Перспективными молекулами для профилактики остеоартрита и ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, наряду с хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом, являются витамины D₃ и K₂. Одна из важнейших функций витамина D (25(OH)D) — поддержание должного уровня минерализации скелета. Снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений приводит к повышению риска переломов, особенно у пожилых. Витамин K₂, являясь кофактором карбоксилирования остеокальцина, улучшает минеральную плотность костей и повышает их прочность. Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неденатурированный коллаген II типа блокируют активность провоспалительных цитокинов, стимулируют активность остеобластов и снижают избыточную активность остеокластов. Молекулы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, витамины D₃ и K₂ имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность в отношении остеоартрита.

Заключение. На сегодняшний день молекулы хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, неденатурированного коллагена II типа и витамин D₃ могут быть отнесены к болезнью-модифицирующим остеоартрит препаратам (Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drug, DMOADs), которые обладают и симптом-модифицирующим, и структурно-модифицирующим действием. Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, витамины D₃ и K₂ назначают для лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они могут быть представлены как в форме лекарственных препаратов, так и в составе биологически активных добавок к пище. Применение этих компонентов может быть обосновано у пациентов с остеоартритом и сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом 2-ого типа).

Ключевые слова: хондропротектор, фармаконутрицевтик, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, витамин D₃, витамин K₂.

Для цитирования: Шавловская О. А., Романов И. Д., Бокова И. А. Доказательная база фармаконутрицевтиков с хондропротективным действием. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 47-54. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.007>

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

Evidence base of pharmaconutraceuticals with chondroprotective action

Olga A. Shavlovskaya¹, shavlovskaya@lmsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, WoS Researcher ID: V-4470-2018, Scopus Author ID: 15124744300, РИНЦ SPIN-код: 5300-4282

Igor D. Romanov^{1, 2}, <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>, Scopus Author ID: 57211891982; РИНЦ SPIN-код: 5960-1607

Irina A. Bokova³, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>, Scopus Author ID: 24773384800; РИНЦ SPIN-код: 6123-7160

¹ International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia

² MD Clinic medical centers, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Osteoarthritis is one of the most common chronic diseases of the musculoskeletal system worldwide, being a common cause of chronic pain syndrome and disability. A number of pharmaconutraceuticals include well-known molecules, such as chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, have proven effects on articular cartilage, subchondral bone, synovia. The use of these

molecules makes it possible to influence main links in pathogenesis of osteoarthritis, and ultimately can slow down the progression of the disease, improve the quality of life of patients. Promising molecules for the prevention of osteoarthritis and a number of osteoarthritis diseases, along with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate, are vitamin D₃ and K₂. One of the most important functions of vitamin D (25(OH)D) is to maintain the proper level of mineralization of the skeleton. By reducing 25(OH)D concentration in blood serum below optimal values leads to an increased risk of fractures, especially in the elderly. Vitamin K₂, being a cofactor of osteocalcin carboxylation, improves bone mineral density and increases their strength. Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen block the activity of proinflammatory cytokines, stimulate the activity of osteoblasts and reduce the excessive activity of osteoclasts. The molecules of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, vitamin D₃, and vitamin K₂ have proven clinical efficacy and safety against osteoarthritis. **Conclusion.** Up to date, the molecules of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen and vitamin D₃ can be classified as to Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drug (DMOADs) that have both symptom-modifying and structural-modifying effects. Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, vitamin D₃ and K₂ are prescribed for the treatment and prevention of diseases of musculoskeletal system. They can be presented both in the form of medicinal preparations and as part of biologically active food supplements. The use of these components may be warranted in patients with osteoarthritis and comorbidities (e.g., cardiovascular, type 2 diabetes mellitus).

Keywords: chondroprotector, pharmaconutraceutical, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured collagen type II, vitamin D₃, vitamin K₂.

For citation: Shavlovskaya O. A., Romanov I. D., Bokova I. A. Evidence base of pharmaconutraceuticals with chondroprotective action. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 47-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.007>

Conflict of interests. Not declared.

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) во всем мире и частой причиной развития хронического болевого синдрома и инвалидности.

В основе патогенеза ОА лежит нарушение тонкого равновесия между анаболическими и катаболическими процессами внутри гиалинового хряща и субхондральной кости. При ОА для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости, непосредственно прилегающей к суставному хрящу, применяются хондропротекторы (ХП) как в форме лекарственных препаратов (ЛП), так и в форме фармаконутрицевтиков (нутриентов).

На сегодняшний день накоплена большая доказательная база эффективности и безопасности таких активных действующих веществ (АДВ), как хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), неденатурированный коллаген II типа (НК-II), витамин D₃, витамин K₂, гиалуроновая кислота (ГК) по отдельности и в комбинациях. Созданные на основе комбинаций АДВ фармаконутрицевтики применяются для нутритивной поддержки пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника [1].

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ОСТЕОАРТРИТ ПРЕПАРАТЫ

В последние годы применяется новый подход к терапии любых заболеваний, когда предпочтение отдается болезнь-модифицирующим ЛП. Болезнь-модифицирующая фармакотерапия назначается пациентам с болезнью Альцгеймера или нейродегенеративными расстройствами, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и др. Под болезнь-модифицирующими подразумевают ЛП, которые видоизменяют течение заболевания, препятствуя прогрессированию, и воздействуют непосредственно на его основную причину. Для лечения пациентов с заболеваниями ОДА применяют симптоматические лекарственные средства замедленного действия, для лечения ОА — SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis — симптоматические медленно действующие препараты для лечения ОА) и DMOADs (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs — болезнь-модифицирующие препараты для лечения ОА) [2, 3].

К группе SYSADOA относятся ХС, ГС, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС), ГК (для внутрисуставного введения — в/с). SYSADOA как аббревиатура, обозначающая данную группу ЛП, используется с 1995 г., однако в отдельную лекарственную группу препараты были выделены только в 2003 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (*European League Against Rheumatism — EULAR*) [4], которая в 2021 г. переименована в Европейский альянс ассоциаций ревматологов (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) с сохранением аббревиатуры EULAR.

SYSADOA обладают симптом-модифицирующим эффектом (т. е. способствуют уменьшению боли и улучшению функции) и структурно-/болезнь-модифицирующим эффектом (т. е. оказывают влияние на структуру хряща, субхондральную кость, синовию) [5]. Происходит постепенная замена аббревиатуры SYSADOA на DMOADs, что связано с вновь выявленными свойствами активно действующих молекул. Однако если в определении SYSADOA заложен смысл длительного назначения ЛП с симптом-модифицирующим действием, то DMOADs означает, что у ЛП этой группы обнаружен болезнь-модифицирующий (*disease modifying*) эффект [6]. В более ранних публикациях встречается обозначение группы ЛП как S/DMOAD (*Structure/Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drug* — Препарат против остеоартрита, модифицирующий структуру/заболевание) [7].

Исследования эффектов DMOADs ведутся с 1990-х гг., а в наши дни это направление приобрело еще большую актуальность и перспективность. К группе потенциальных DMOADs ранее относили далеко не все препараты, а только те, в отношении которых есть данные о влиянии на симптомы и структурные изменения при остеоартрите: ХС, ГС, диацереин, НСАС, ГК, гидролизат коллагена, ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ММП), витамин Е, витамин D₃, ингибиторы индуцируемой синтазы оксида азота (*inducible nitric oxide synthase, iNOS*), ранелат стронция, доксициклин, бисфосфонаты, кальцитонин, ликопелон, согласно проведенному систематическому метаанализу [8]. Группа ЛП DMOADs препятствуют прогрессированию и дальнейшему структурному повреждению сустава (структурно-модифицирующий эффект), приводя к уменьшению выраженности симптомов (симптом-модифицирующий эффект), таких как боль, улучшению функции сустава

[2, 3]. Основным механизмом действия потенциальных DMOADs — уменьшение активности провоспалительных цитокинов.

Сегодня наиболее изучены молекулы ХС, ГС, а также активно изучаются НК-II, ГК, витамин D₃, которые рассматриваются как потенциальные DMOADs [6]. В 2021 г. для оценки сравнительной эффективности различных молекул из категории потенциальных DMOADs (ХС, ГС, витамин D₃, и др.) проведено масштабное когортное исследование, включавшее анализ 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при участии 11 890 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов [8]. Одним из критериев включения в анализ была длительность терапии (не менее 12 мес; 6 мес для МРТ). Акцент делался на оценку положительной динамики структурных изменений в суставе (ширина суставной щели, объем хряща) и клинические симптомы (боль, функция) в течение длительного периода наблюдения. Показано, что из всех исследуемых препаратов только ХС и ГС обладают умеренно выраженным симптом- и структурно-модифицирующим действием (в дополнение к благоприятному профилю безопасности), а витамин D₃ проявляет симптом-модифицирующее действие. Авторы отметили, что из исследуемых молекул убедительное долгосрочное выраженное структурно-модифицирующее действие выявлено только у ХС и ГС [8].

В 2021 г. эксперты EULAR провели анализ 24 систематических обзоров, 150 оригинальных статей, 83 исследований влияния различных диет и биологически активных добавок (БАД), предназначенных для улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями ОДА [9]. Данный анализ отвечал всем требованиям доказательной медицины, так как был проведен по стандартной процедуре, в соответствии с принципами PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* — Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов), одобренными в рекомендациях EULAR.

Эксперты проанализировали диеты с использованием следующих активных действующих веществ: витамин Е, бромелайн, глюкозамин, экстракт коры ивы, хондроитин, экстракт полыни однолетней (*Artemisia annua*), экстракт новозеландской зеленогубой мидии (*New Zealand green lipped mussel*), метилсульфонилметан, НСАС, L-карнитин, куркумин, пикногенол, экстракт босвеллии пальчатой (*Boswellia serrata*), экстракт куркумы длинной (*Curcuma longa*), экстракт кожуры маракуйи, гидролизат коллагена, морские масла (полиненасыщенные жирные кислоты и полярные липиды), омега-3, пробиотики, витамин D₃. В ходе проведенного метаанализа авторы заключили: умеренная доказательность эффекта достигнута только для таких веществ, как ХС, ГС, НСАС, рыбий жир [9].

В одном из аналитических обзоров за период с 1994 по 2023 гг. продемонстрирована значимость изменения рациона питания/приема БАД, в основе которых лежат омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — линолевая, α-линолевая, эйкозапентаеновая (ЭПК), докозагексаеновая (ДГК) и полярные липиды, как эффективной стратегии первичной профилактики ССЗ [10]. БАД с омега-3 ПНЖК, содержащие витамин D₃, повышают эластичность и дилатацию артерий, снижают уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ). Применение ЭПК и ДГК ведет к снижению уровня триглицеридов, частоты сердечных сокращений, артериального давления, агрегации тромбоцитов. Авторы пришли к выводу, что прием омега-3 ПНЖК и полярных липидов ведет к снижению риска ССЗ [10].

На основании анализа результатов ряда исследований сделан вывод, что только ХС, ГС, НК-II и витамин D₃ обладают доказанным симптом- и структурно-модифицирующим действием и могут быть отнесены к категории потенциальных DMOADs. Однако ставить знак равенства между группами SYSADOA и потенциальных DMOADs некорректно, поскольку в последнюю включено гораздо большее число препаратов, в т. ч. и некоторые SYSADOA, перечень которых обозначен в рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) 2019 г. [11].

Применение фармаконутрицевтиков на основе действующих веществ с подтвержденными эффектами может способствовать влиянию на различные звенья патогенеза ОА и в конечном итоге замедлению прогрессирования ОА и улучшению качества жизни пациентов [6].

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МОЛЕКУЛ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА, ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА, ВИТАМИНОВ D₃ И K₂

В проведенном в 2020 г. систематическом компьютерном анализе 21 300 публикаций оценивали противовоспалительные эффекты витамина D₃ [12]. Установлено, что витамин D₃, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных и антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа, повышая уровни противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ), снижая уровни иммуноглобулина Е (IgE), цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина и лейкотриенов. Таким образом, витамин D₃ важен для реализации противовоспалительного эффекта и компенсации хронических коморбидных патологий — цереброваскулярной, сахарного диабета (СД) 2-го типа, ССЗ, заболеваний почек, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и др., особенно у пожилых [12].

Витамин K₂ является кофактором карбоксилирования остеокальцина (ОК), который связывается с гидроксиапатитом — основой минеральной составляющей кости, повышая ее минеральную плотность и прочность. ОК — биомаркер костного метаболизма, гамма-карбоксильный глутатеин кости, представляет собой витамин К-зависимый белок, который синтезируется и секретируется остеобластами. ОК играет важную роль в регуляции метаболизма кальция в костях, но недокарбоксилированный ОК (н-ОК) не имеет биологической функции, поскольку не может связываться с гидроксиапатитом и не способствует отложению кальция в кости. При помощи витамина К н-ОК может превращаться в карбоксилированный ОК (к-ОК), который имеет высокое сродство к кальцию и способствует образованию гидроксиапатита и минерализации костей [13].

В 2022 г. проведен метаанализ 16 РКИ, включавший 694 работы с 6425 участниками, чтобы уточнить влияние витамина K₂ в качестве БАД на минерализацию костной ткани и частоту переломов у женщин в постменопаузе [13]. В данный метаанализ вошли результаты исследований, проведенных в Японии, Дании, Нидерландах, Норвегии, Китае и Индонезии. Авторы пришли к выводу [13], что витамин K₂ по сравнению с контрольными группами:

- 1) эффективен в снижении частоты переломов по сравнению с группой контроля;
- 2) статистически значимо снижает уровни н-ОК в сыворотке крови;
- 3) повышает минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника, бедра, шейки бедренной кости и предплечья;

4) низкие уровни витамина K_2 в сыворотке и высокие уровни н-ОК рассматриваются как фактор риска перелома бедра у пожилых женщин.

Тест на общий эффект (метод синтеза результатов нескольких исследований) в данном метаанализе показал, что витамин K_2 значительно снижает уровни н-ОК в сыворотке и соотношение н-ОК к к-ОК в ней же. В ходе исследования сделаны выводы [13]: витамин K_2 может быть особенно эффективным в сочетании с другими средствами профилактики, такими как витамин D, кальций или алендронат (ингибитор костной резорбции, подавляющий активность остеокластов). Результаты метаанализа продемонстрировали способность витамина K_2 значительно снижать уровень н-ОК в сыворотке крови, под действием витамина K_2 большее количество ОК подвергается γ -карбоксилированию и превращается в к-ОК, что способствует минерализации костей и увеличивает их прочность [13].

Витамин K_2 влияет на обмен в костной ткани, не только участвуя в карбоксилировании ОК. Регулируя активность ядерного фактора NF- κ B, витамин K_2 способствует трансформации остеобластов в остециты [14]. Таким образом, замедление карбоксилирования ОК негативно сказывается на его способности связывать ионы кальция и снижает минерализацию костей, при недостатке витамина K образуются н-ОК, а при его выраженном дефиците часть ОК остается некарбоксилированной полностью.

В 2022 г. проведен компьютерный анализ 3926 публикаций, касающихся исследований ОА и нарушений метаболизма костной ткани методом топологической теории распознавания, выявивший [15], что такие ХП, как ХС, ГС, НК-II, блокируют активность провоспалительных цитокинов (каскады NF- κ B и толл-рецепторов), стимулируют активность остеобластов (клетки, синтезирующие костную ткань) и снижают избыточную активность остеокластов (клетки, разрушающие костную ткань). Фармацевтически стандартизированные формы ХС и ГС, наряду с безопасными остеопротекторными средствами (витамин D_3 , кальций и др.), могут использоваться для нормализации костного метаболизма при ОА.

В 2023 г. проведен систематический компьютерный анализ 6176 публикаций о взаимосвязи ХС/ГС/НК-II и опухолевых заболеваний [16]. В крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследованиях и метаанализах продемонстрировано онкопротективное действие (снижение риска развития рака толстой кишки и легких) при регулярном употреблении ХС/ГС. Механизмы онкопротективного действия ХС/ГС оказались связаны с ингибированием каскада провоспалительных факторов и ряда цитокинов (фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α , ядерный фактор каппа В — ЯФ- κ B, фактор роста эндотелия сосудов и ММП, арахионовая кислота, ИЛ-6, ИЛ-8, циклинзависимые киназы), а также инициацией апоптоза опухолевых клеток. Проведены первые постгеномные исследования онкопротективных эффектов ХС/ГС, а также исследования микробиома. Результаты анализа позволили сделать заключение о том, что потенциально онкопротективные эффекты ХС/ГС могут усиливаться противовоспалительным действием НК-II. Так, добавление в комплекс ХС/ГС молекулы НК-II позволяет снизить аутоиммунный ответ, участвующий в патогенезе ОА (первичного и вторичного) и ревматоидного артрита (РА) [16]. Авторы пришли к выводу, что совместное применение стандартизированных фармацевтических форм ХС, ГС и НК-II усиливает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие их комбинации.

РОЛЬ ВИТАМИНА K_2 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Жирорастворимый витамин К является кофактором карбоксилирования ОК и представлен в двух структурных вариантах: витамин K_1 (филлохинон) и витамин K_2 (менахинон) [14]. Дефицит витамина K_2 связан с рядом патологических состояний, таких как ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП), ОА, РА, остеопороз, СД 2-го типа, рак, деменция, некоторые кожные заболевания [17].

В последние годы витамин K_2 привлек внимание как вспомогательное средство для профилактики остеопороза [18]. Эпидемиологические исследования показали, что недостаток витамина K_2 может привести к остеопорозу и ОА у пожилых людей. Кроме того, витамин K_2 клинически используется для профилактики остеопороза и проявляет свое протективное действие, способствуя дифференцировке и минерализации остеобластов. Повышенный риск переломов у больных СД 2-го типа — диабетический остеопороз, является одним из осложнений СД и может наблюдаться даже при нормальных показателях минеральной плотности кости (МПК) [19]. Витамин K_2 рассматривается как потенциальное средство профилактики остеопоротических переломов [20]. При совместном применении с фибринолитиками и антитромботическими средствами он проявляет антиатеросклеротическое и гиполипидемическое действие [21]. Таким образом, использование витамина K_2 в качестве добавки к пище позволит предотвратить процесс патологической минерализации мягких тканей при возраст-ассоциированных заболеваниях, таких как остеопороз, ОА, ХБП и ССЗ.

Витамин К-зависимые протеазы, а именно ОК, MGP (matrix Gla protein) — антикальцифицирующий матриксный белок и GRP (Gla-rich protein) — белок с достаточным содержанием Gla (γ -carboxyglutamate) — внепеченочные γ -карбоксиглутаматные белки, связаны патогенезом с ОА [22]. Основные патофизиологические механизмы витамин К-зависимых белков в отношении заболеваний ОДА заключаются в следующем:

1) точками реализации механизмов действия MGP являются хондроциты и гладкомышечные клетки сосудов, основные эффекты — регуляция отложения кальция во внекостных тканях;

2) точки приложения GRP — хондроциты, хондробласты, остеобласты и остециты, основные эффекты — подавление патологической кальцификации в хрящевой и сосудистой тканях, противовоспалительное действие [23].

Физиологическая потребность в витамине K_2 для взрослых составляет 120 мкг/сут, для детей разных возрастов — от 30 до 120 мкг/сут [23]. При остеопорозе терапевтическая доза витамина K_2 п/о составляет 45–100 мг/сут [24, 25].

Оказывая множественное воздействие на составной хрящ и субхондральную кость, витамин K_2 может модулировать патогенез ОА. В одном из исследований показано распределение витамина K_2 в биообразцах костей, взятых у пациентов с ОА при тотальном эндопротезировании коленного сустава [26]. В исследование вошли 53 пациента от 33 до 90 лет (средний возраст — 73 ± 8 года) с ОА коленного сустава (КС, всего 58 КС), которым было проведено его тотальное эндопротезирование. Концентрация витамина K_2 в губчатых субхондральных областях бедренных и большеберцовых костей измерялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором.

У пациентов с прогрессирующим ОА уровень витамина K_2 в медиальных мышечках бедренной и большеберцовой костей был статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), тогда как в латеральных мышечках с менее прогрессирующим ОА уровень витамина K_2 был статистически значимо выше ($p < 0,0001$). Данное исследование продемонстрировало, что уровень витамина K_2 в костях является значимым прогностическим показателем у пациентов с ОА. Авторы пришли к заключению о том, что витамин K_2 влияет на регенерацию субхондральной кости при ОА коленного сустава [26].

РОЛЬ ВИТАМИНА D_3 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КОМОРБИДНЫХ С НИМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дефицит витамина D характеризуется снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений, что может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых [27].

Витамин D является гормоном, участвующим во многих физиологических процессах, его активная форма — 25(OH)D модулирует кальций-фосфатный гомеостаз сыворотки крови и гомеостаз скелета [28]. Витамин D_3 проявляет ряд молекулярных эффектов: модуляция функции эндотелия, защита от повреждения подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки почек, которые покрывают капилляры клубочков), регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, противовоспалительное действие. Витамин D_3 выступает в качестве ренопротектора, способствуя замедлению прогрессирования ХБП, в т. ч. диабетической болезни почек [28].

В клиническом исследовании у 200 амбулаторных пациентов с ОА ($69,03 \pm 2,34$ года) изучалась взаимосвязь уровня витамина D_3 с биохимическими показателями крови [29, 30]. У больных с ОА и дефицитом или недостаточностью витамина D_3 наблюдались такие коморбидные заболевания, как ССЗ (гипертоническая болезнь); тогда как у пациентов с дефицитом витамина D_3 по сравнению с группой с недостаточностью витамина D_3 чаще отмечались такие коморбидные заболевания, как СД 2-го типа, онкологическая патология, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение кровообращения в анамнезе.

Из 200 наблюдаемых пациентов 100 были после тотального эндопротезирования суставов (ТЭС). У всех пациентов определяли уровни витамина D_3 , триглицеридов, тиреотропного гормона (ТТГ), общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, глюкозы и кальция крови, мочевой кислоты, креатинина, общего белка. У пациентов, не подвергшихся ТЭС:

- 1) чаще наблюдался недостаток витамина D_3 по сравнению с пациентами, которым уже было выполнено ТЭС;
- 2) выявлена статистически значимая взаимосвязь между концентрацией витамина D и глюкозы крови.

При этом в группе протезированных пациентов выявлена взаимосвязь между концентрацией витамина D_3 , альбумином и ТТГ.

Таким образом, дефицит витамина D_3 является одним из факторов риска развития ряда полиморбидных ОА заболеваний. Пациенты с дефицитом витамина D_3 имеют более прогрессивную рентгенологическую стадию ОА и выраженность нарушений функций суставов, по сравнению с теми, у которых уровень витамина D_3 недостаточный [29, 30].

Одной из важнейших функций витамина D_3 является поддержание должного уровня минерализации скелета. Обсервационные исследования продемонстрировали связь между низким уровнем витамина D (25-гидроксивитамина D [25(OH)D]) в сыворотке крови и наличием (развитием) и тяжестью заболеваний ОДА (ОА, РА, спондилоартропатии, системная красная волчанка) [31]. В ходе анализа обзорных исследований был сделан вывод, что пациенты с заболеваниями ОДА для предотвращения остеопороза, вторичного остеопороза и переломов должны поддерживать уровень 25(OH)D в сыворотке крови на уровне не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л), для укрепления иммунитета и общего состояния здоровья — 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) [31].

В открытом проспективном контролируемом рандомизированном исследовании у 67 пациентов с посттравматическим фенотипом ОА КС (41–73 года) при увеличении концентрации остеокальцина и 25(OH)D при выписке из стационара и через 3 месяца после ТЭС наблюдалось статистически значимое снижение уровня исследуемых биомаркеров воспаления в крови (ультрачувствительный СРБ, ММП, ИЛ-6, ФНО- α и др.) [32]. Пациентов рандомизировали на две группы: основная ($n = 32$) получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и в/м ХС за 2 мес до проведения ТЭС, контрольная ($n = 35$) — только НПВП. У пациентов основной группы на фоне ХС выявлено снижение концентрации биомаркеров воспаления при более значимом увеличении уровня ОК (витамин К-зависимый белок), что свидетельствует о структурно- и болезнь-модифицирующем эффекте ХС, различия в увеличении уровня 25(OH)D (витамин D_3) — о структурно- и болезнь-модифицирующем эффекте при посттравматическом и эндокринном фенотипах ОА КС [32].

В 2022 г. рабочая группа Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (*European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO*), проанализировав метаданные, РКИ влияния витамина D_3 на риск переломов, падений или ОА КС, пришла к выводу, что пациентам с повышенным риском развития дефицита витамина D_3 необходимо рекомендовать его профилактический прием в дозе 1000 МЕ в день [33]. Также эксперты отметили [33], что:

- 1) витамин D_3 является ключевым компонентом кальциево-фосфатного гомеостаза;
- 2) основным источником витамина D_3 в организме является его фотосинтез в коже;
- 3) ограниченное пребывание на солнце и недостаточное поступление витамина D_3 с пищей требуют приема добавок витамина D_3 в определенных возрастных группах;
- 4) рекомендуемые пожилым дозы витамина D_3 варьируют от 200 до 2000 МЕ/сут для достижения уровня 25-гидроксивитамина D_3 (кальцифедиола) не менее 50 нмоль/л.

В одном из продолжавшихся в течение 2 лет исследований влияния 2000–3000 МЕ/сут витамина D на симптомы заболевания у 500 пациентов с ОА было получено значительное улучшение параметров «боль» по Визуально-аналоговой шкале и «функция» по шкале WOMAC [34].

Согласно проекту Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D_3 (Россия, 2021 г.) [27] пересмотрена классификация уровней 25(OH)D с конкретизацией целевого диапазона значений, разработаны рекомендации по скринингу заболеваний,

ассоциированных с дефицитом витамина D₃. Рекомендуется считать его дефицитом концентрацию 25(OH)D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточностью — уровень ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л), адекватным уровнем — 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л), целевыми уровнями — 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств — 1).

Адекватный уровень концентрации 25(OH)D по версии Российской ассоциации эндокринологов составляет 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). При профилактическом приеме у взрослых при невозможности лабораторного контроля уровня 25(OH)D и кальция во время длительного (более 6 мес) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4000 МЕ в сутки у людей без факторов риска недостаточности витамина D₃ и не более 10 000 МЕ в сутки у пациентов с риском дефицита витамина D [27].

Согласно обновленным Рекомендациям по профилактике и лечению дефицита витамина D₃ [35] указаны диапазоны общей концентрации 25(OH)D в сыворотке крови: < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) — дефицит витамина D, 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) — неоптимальный статус, 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) — оптимальная концентрация. Взрослым (19-65 лет) и пожилым (> 65-75 лет) рекомендуется принимать добавки на основе холекальциферола в дозе 1000-2000 МЕ/сут (25-50 г/сут) в течение всего года, исходя из массы тела и потребления витамина D₃ с пищей. Пожилым (> 75-89 лет) и достигшим старческого возраста (90 лет и старше) рекомендуется принимать добавки на основе холекальциферола в дозе 2000-4000 МЕ/сут (50-100 г/сут) в течение всего года. Кальциферол во всех возрастных группах рекомендовано принимать в суточной дозе 10 мг (раствор для приема внутрь) в течение всего года и проводить контрольный анализ сыворотки на содержание 25(OH)D через 6-8 дней после начала приема добавок [35].

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ K₂ И D₃ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Витамин K₂ может быть целесообразно назначать совместно с другими нутриентами, участвующими в образовании костной ткани. Для профилактики остеопороза и риска переломов (особенно в период менопаузы) при дефиците витамина D₃ рекомендован прием добавок с витамином D₃ и кальцием; для профилактики скелетно-мышечных заболеваний и рисков переломов назначаются витамин K₂ и магний [14]. Исследования показали, что витамин K₂ может способствовать минерализации, индуцированной 25(OH)D в остеобластах человека, и что эффект приема витамина K₂ в сочетании с витамином D₃, или кальцием, или другими препаратами, препятствующими развитию остеопороза, на костную массу статистически значимо выше, чем при приеме одного только витамина K₂ [14].

Систематический анализ научно-исследовательских материалов (систематические обзоры, метаанализы, РКИ, консенсусы мнений экспертов), размещенных в базах данных PubMed и Medline до марта 2020 г. включительно и сообщающих о влиянии добавок к пище (кальций, витамин D₃, витамин K₂, магний) на МПК, структуры костей, риск развития переломов, мышечную силу у взрослых [36], показал, что применение добавок с витамином D₃ (отдельно или в сочетании с кальцием) является основополагающим для специфической терапии пациентов с более высоким риском переломов, связанных с метаболизмом костной ткани (остеопороз или дефицит витамина D₃).

ОА и другие заболевания суставов коморбидны различной почечной патологии (гломерулонефрит, нефросклероз) и мочевыводящих путей (цистит, уролитиаз). В одном из исследований изучали влияние витамина K₂ на прогрессирование атеросклероза и кальцификации сосудов у 42 пациентов с ХБП 3-5 стадии без диализа [37], которые наблюдались в течение 270 дней. Динамику состояния оценивали по результатам измерения толщины интимы общей сонной артерии, показателя кальцификации коронарных артерий, а также по биохимическим параметрам: MGP, дефосфорилированный/некарбоксилированный MGP, ОК, остеопротегерин, фетuin А, фактор роста фибробластов-23. Сравнивали показатели в двух группах пациентов: первая принимала витамин K₂ (менахинон, 90 мкг) в сочетании с витамином D (холекальциферол, 10 мкг), вторая — только витамином D (холекальциферол, 10 мкг). По результатам исследования сделан вывод [37]: у пациентов с ХБП длительный прием комплекса витаминов K₂ + D уменьшает прогрессирование атеросклероза, подавляя риск кальцификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного анализа материалов исследований можно прийти к заключению, что перспективными молекулами для профилактики ОА и заболеваний ОДА наряду с ХС и ГС являются витамины D₃ и K₂. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция и дизайн — О. А. Шавловская; сбор и обработка данных источников литературы — О. А. Шавловская, статистический анализ данных источников литературы — О. А. Шавловская; написание текста — О. А. Шавловская; редактирование — И. Д. Романов, И. А. Бокова.

Contribution of authors:

Concept and design — O. A. Shavlovskaya; collection and processing of data from literature sources — O. A. Shavlovskaya, statistical analysis of data from literature sources — O. A. Shavlovskaya; text writing — O. A. Shavlovskaya; editing — I. D. Romanov, I. A. Bokova.

Литература/References

1. Данилов Ал. Б., Лиля А. М., Маджидова Ё. Н. и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15 (2): 134-146. Danilov Al. B., Lila A. M., Majidova Yo. N., et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023; 15 (2): 134-146. (In Russ)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146.
2. Oo W. M., Little C., Duong V., Hunter D. J. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 2921-2945. DOI: 10.2147/DDDT.S295224.
3. Oo W. M., Hunter D. J. Repurposed and investigational disease-modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs). Ther Adv Musculoskel Dis. 2022; 14: 1759720X221090297. DOI: 10.1177/1759720X221090297.
4. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2003; 62: 1145-1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.

5. Шавловская О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Романов И. Д. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом. **ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** 2023; 16 (2): 317-330. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.183.
Shavlovskaya O. A., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Romanov I. D. From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy. **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.** 2023; 16 (2): 317-330. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.183.
6. Шавловская О. А., Громова О. А., Кочиш А. Ю. и др. Болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты (DMOADs) – новые тенденции в терапии пациентов с остеоартритом. **ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** 2023; 16 (3): 482-499. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.207.
Shavlovskaya O. A., Gromova O. A., Kochish A. Yu., et al. Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs): new trends in osteoarthritis therapy. **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.** 2023; 16 (3): 482-499. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.207.
7. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E. M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998; Suppl.A: 37-38. DOI: 10.1016/s1063-4584(98)80010-1.
8. Yang W., Sun C., He S. Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (7): 2085-93. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.
9. Gwinnett J. M., Wicczorek M., Rodriguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022; 8 (2): e002167. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002167.
10. Caffrey C., Leamy A., O'Sullivan E., et al. Cardiovascular diseases and marine oils: a focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and polar lipids. *Mar. Drugs.* 2023; 21: 549. DOI: 10.3390/md21110549.
11. Bruyere O., Honvo G., Veronesi 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. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
12. Громова О. А., Лила А. М., Торшин И. Ю., Рейер И. А. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. **ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** 2022; 15 (1): 107-118. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.126.
Gromova O. A., Lila A. M., Torshin I. Yu., Reyer I. A. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.** 2022; 15 (1): 107-118. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.126.
13. Ma M.-L., Ma Z.-J., He Y.-L., et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Public Health.* 2022; 10: 979649. DOI: 10.3389/fpubh.2022.979649.
14. Bus K., Szterk A. Relationship between structure and biological activity of various vitamin K forms. *Foods.* 2021; 10 (12): 3136. DOI: 10.3390/foods10123136.
15. Громова О. А., Торшин И. Ю., Габдулина Г. Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. **ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология.** 2020; 13 (2): 132-145. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.044.
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Gabdulina G. Kh. COVID-19 pandemic: protective role of vitamin D. **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.** 2020; 13 (2): 132-145. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.044.
16. Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Громова О. А. Об онкопротективных эффектах хондропротекторов: глюкозамина, хондритина сульфата и неденатурированного коллагена II типа. **ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** 2023; 16 (4): 681-698. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.182.
Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Gromova O. A. Oncoprotective effects of chondroprotectors: glucosamine, chondroitin sulfate and undenatured type II collagen. **FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.** 2023; 16 (4): 681-698. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.182.
17. Simes D. C., Viegas C. S. B., Araujo N., Marreiros C. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age-related diseases. *Nutrients.* 2020; 12 (1): 138. DOI: 10.3390/nu12010138.
18. Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L., et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism.* 2017; 70: 57-71. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.032.
19. Радугин Ф. М., Каронова Т. Л. Особенности костного ремоделирования у больных сахарным диабетом: фокус на витамин K₂. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24 (3): 11-18. DOI: 10.14341/osteol2929.
Radugin F. M., Karonova T. L. Bone metabolism in diabetes mellitus: focus on vitamin K2. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021; 24 (3): 11-18. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteol2929.
20. Шух Е. В., Махова А. А. Витамин K₂-менахинон: перспективы применения в комплексной терапии остеопороза с позиции доказательной медицины. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (2): 114-121. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-114-121.
Shikh E. V., Makhova A. A. Vitamin K₂-menaquinone: the potential for using in complex therapy of osteoporosis from the positions of evidencebased medicine. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019; 18 (2): 114-121. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-114-121.
21. Chen H., Chen J., Zhang F., et al. Effective management of atherosclerosis progress and hyperlipidemia with nattokinase: A clinical study with 1,062 participants. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 964977. DOI: 10.3389/fcvm.2022.964977.
22. Ерусланова К. А., Онучина Ю. С., Иванникова Е. В., Дудинская Е. Н. Витамин К и возраст-ассоциированные заболевания. Российский журнал гериатрической медицины. 2022; 4 (12): 236-249. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-236-249.
Eruslanova K. A., Onuchina Yu. S., Ivannikova E. V., Dudinskaya E. N. Vitamin K and age-related diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022; 4 (12): 236-249. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-236-249.
23. Никитина Е. А., Орлова С. В., Магомедова Х. А. и др. Витамин K₂: известный и неизвестный. Современный взгляд: возможности и перспективы. Медицинский алфавит. 2022; 16: 102-108. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-16-102-108.
Nikitina E. A., Orlova S. V., Magomedova Kh. A., et al. Vitamin K₂: known and unknown. *Modern view: opportunities and prospects. Medical alphabet.* 2022; 16: 102-108. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2022-16-102-108.

24. Palmer C. R., Blekkenhorst L. C., Lewis J. R., et al. Quantifying dietary vitamin K and its link to cardiovascular health: a narrative review. *Food Funct.* 2020; 11 (4): 2826–2837. DOI: 10.1039/c9fo02321f.
25. Halder M., Petsophonsakul P., Akbulut A. S., et al. Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K₁ and K₂ in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (4): 896. DOI: 10.3390/ijms20040896.
26. Ishii Y., Noguchi H., Takeda M., et al. Distribution of vitamin K₂ in subchondral bone in osteoarthritic knee joints. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21: 1813–1818. DOI: 10.1007/s00167-012-2239-4.
27. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. Остеопороз и остеопатия. 2021; 24 (4): 4–26. DOI: <https://DOI.org/10.14341/osteol2937>.
Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Mokrysheva N. G., et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021; 24 (4): 4–26. (In Russ.) DOI: <https://DOI.org/10.14341/osteol2937>.
28. Huang H.-Y., Lin T.-W., Hong Z.-X., Lim L.-M. Vitamin D and diabetic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 3751. DOI: 10.3390/ijms24043751.
29. Кашпанов М. Д., Новикова И. А., Харьковская О. А. Особенности полиморбидной патологии у пациентов г. Мурманска с остеоартритом, имеющих различный уровень витамина D. Российские биомедицинские исследования. 2023; 8 (3): 18–25. DOI: 10.56871/RBR.2023.80.61.003.
Kashpanov M. D., Novikova I. A., Kharkovskaya O. A. Polymorbid pathology in the city of Murmansk in patients with osteoarthritis having various vitamin D level. *Russian biomedical research (St. Petersburg).* 2023; 8 (3): 18–25. (In Russ.) DOI: 10.56871/RBR.2023.80.61.003.
30. Кашпанов М. Д., Попов В. В., Новикова И. А., Харьковская О. А. Взаимосвязь уровня витамина D и некоторых биохимических показателей крови у пациентов старше 60 лет с остеоартритом до оперативного лечения и после протезирования. *Врач.* 2023; 34 (4): 72–76. DOI: 10.29296/25877305-2023-04-15.
Kashpanov M., Popov V., Novikova I., Kharkovskaya O. Relationship of vitamin D level with some biochemical indicators of blood in patients over 60 years of age with osteoarthritis before surgery and after prosthetics. *Vrach.* 2023; 34 (4): 72–76. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877305-2023-04-15.
31. Charoenngam N. Vitamin D and rheumatic diseases: a review of clinical evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10659. DOI: 10.3390/ijms221910659.
32. Минасов Т. Б., Лила А. М., Назаренко А. Г. и др. Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023; 7 (3): 124–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.
Minasov T. B., Lila A. M., Nazarenko A. G., et al. Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping. *Russian Medical Inquiry.* 2023; 7 (3): 124–136 (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.
33. Chevalley T., Brandi M. L., Cashman K. D., et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34 (11): 2603–23. DOI: 10.1007/s40520-022-02279-6.
34. Mathieu S., Soubrier M., Peirs C., et al. A meta-analysis of the impact of nutritional supplementation on osteoarthritis symptoms. *Nutrient.* 2022; 14 (8): 1607. DOI: 10.3390/nu14081607.
35. Pludowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023; 15: 695. DOI: 10.3390/nu15030695.
36. Capozzi A., Scambia G., Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K₂, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas.* 2020; 140: 55–63. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020.
37. Kurnatowska I., Grzelak P., Masajtis-Zagajewska A., et al. Effect of vitamin K₂ on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 (9): 631–640. DOI: 10.20452/pamw.3041.

Сведения об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации, Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины»; Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; shavlovskaya@msmu.ru

Романов Игорь Дмитриевич, невролог, руководитель по научной и консультативной неврологической помощи, Общество с ограниченной ответственностью «МД Клиник»; Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11; главный специалист отдела методического обеспечения программ дополнительного профессионального образования, Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины»; Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2

Бокова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, 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

Information about the authors:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Organization of Medical Rehabilitation and Sanatorium Treatment, Autonomous nonprofit organization of higher education International University of Restorative Medicine; 8/2 Furmann Lane, Moscow, 105062, Russia; shavlovskaya@msmu.ru

Igor D. Romanov, Neurologist, Head of Scientific and Advisory Neurological Care, MD Clinic Limited Liability Company; 11 Dmitrievsky str., Moscow, 111675, Russia; Chief specialist of the Department of methodological support of additional professional education programs, Autonomous nonprofit organization of higher education International University of Restorative Medicine; 8/2 Furmann Lane, Moscow, 105062, Russia
Irina A. Bokova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, 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

Поступила/Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 28.03.2024

Принята в печать/Accepted 29.03.2024

Оптимизация терапии ОРВИ и гриппа в амбулаторной практике

Д. С. Суханов¹

В. В. Басина²

Ю. С. Алексеева³

Е. В. Тимофеев⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, dmitriysukhanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, v.basina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8095-1428>

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, julija.alekseeva@pharminnotech.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, darrieux@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9607-4028>

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции — это патология, которая чаще всего встречается в амбулаторной терапевтической практике (около 40 млн случаев в год). Термин «острая респираторная вирусная инфекция» является собирательным понятием и обозначает группу заболеваний вирусной этиологии с преимущественным поражением дыхательных путей. Общие эпидемиологические особенности возбудителей острых респираторных вирусных инфекций заключаются в единых путях передачи: воздушно-капельном и посредством контакта с зараженными предметами. Причины острых респираторных вирусных инфекций могут быть разными, однако у них есть общие эпидемиологические и клинические особенности, которые определяют единую стратегию лечения и профилактики.

Результаты. Терапия острых респираторных вирусных инфекций направлена на снижение тяжести симптомов, предотвращение прогрессирования заболевания и достижение полного и стойкого выздоровления. Лабораторная этиологическая диагностика на амбулаторном этапе проводится молекулярно-генетическими методами только в отношении гриппа А и В, а также COVID-19; для идентификации других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций ее проведение целесообразно только по клинико-эпидемиологическим показаниям, поскольку полученные результаты не влияют на дальнейшую тактику ведения пациента. Обязательным компонентом лечения является немедикаментозная терапия, включающая в себя постельный режим, диету и обильное питье. Медикаментозное лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа включает этиотропные препараты, средства патогенетической и симптоматической терапии. В качестве этиотропной терапии применяют противовирусные препараты прямого и непрямого действия. Ингибиторы нейраминидазы, как и ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы, используются в терапии гриппа А и В и, к сожалению, не активны в отношении других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций. В связи с отсутствием препаратов прямого противовирусного действия, активных в отношении возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, основными этиотропными препаратами выступают препараты непрямого (иммуномодулирующего) действия, обладающие широким противовирусным спектром, к которым, в частности, относятся индукторы интерферона.

Заключение. В статье представлен анализ литературы на тему оптимизации терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа в амбулаторных условиях за счет применения препаратов группы индукторов интерферона. В результате проведенного анализа был сделан вывод о необходимости комплексного подхода, включающего противовирусную терапию, в лечении любых форм острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.

Ключевые слова: терапия острых респираторных вирусных инфекций, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, индукторы интерферона.

Для цитирования: Суханов Д. С., Басина В. В., Алексеева Ю. С., Тимофеев Е. В. Оптимизация терапии ОРВИ и гриппа в амбулаторной практике. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 55–62. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.008>

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

Optimization of the therapy of ARVI and influenza in outpatient practice

Dmitriy S. Sukhanov¹Valentina V. Basina²Yulia S. Alexeeva³Evgeny V. Timofeev⁴¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, dmitriysukhanov@mail.ru,<https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, v.basina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8095-1428>³ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia, julija.alekseeva@pharminnotech.ru,<https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, darrieux@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9607-4028>

Abstract

Background. Acute respiratory viral infections are a pathology that most often occurs in outpatient therapeutic practice (about 40 million cases per year). The term acute respiratory viral infection is a collective concept and denotes a group of diseases of viral etiology with predominant damage to the respiratory tract. The general epidemiological features of acute respiratory viral infections pathogens consist in common transmission: airborne droplets and through contact with contaminated objects. Although the causes of acute respiratory viral infections may be different, they have common epidemiological and clinical features that determine a unified strategy for treatment and prevention.

Results. Treatment of acute respiratory viral infections is aimed at reducing the severity of symptoms, preventing progression of the disease, and achieving a complete and lasting recovery. Laboratory etiological diagnosis at the outpatient stage is carried out using molecular genetic methods only for influenza A and B, as well as COVID-19; to identify other pathogens of acute respiratory viral infections, it is advisable only for clinical and epidemiological indications, since the results obtained do not affect further tactics of patient management. A required component of treatment is non-drug therapy, including bed rest, diet and plenty of fluids. Drug treatment of acute respiratory viral infections and influenza includes etiotropic drugs, pathogenetic and symptomatic therapy. Direct and indirect antiviral drugs are used as etiotropic therapy. Neuraminidase inhibitors, like cap-dependent endonuclease inhibitors, are used in the treatment of influenza A and B, and, unfortunately, are not active against other pathogens of acute respiratory viral infections. Due to the lack of drugs with direct antiviral action active against acute respiratory viral infections pathogens, the main etiotropic drugs are drugs of indirect (immunomodulatory) action with a wide antiviral spectrum, which include interferon inducers.

Conclusion. The article presents an analysis of the literature on the topic of optimizing the treatment of acute respiratory viral infections and influenza in an outpatient setting using drugs from the group of interferon inducers. As a result of the analysis, it was concluded that an integrated approach is necessary, including antiviral therapy in the treatment of any forms of acute respiratory viral infections and influenza.

Keywords: acute respiratory viral infections therapy, AVRI, influenza, interferon inducers.

For citation: Sukhanov D. S., Basina V. V., Alexeeva Yu. S., Timofeev E. V. Optimization of the therapy of ARVI and influenza in outpatient practice. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 55-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.008>

Conflict of interests. Not declared.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются самой частой патологией как в структуре инфекционных заболеваний (до 90%), так и среди причин обращений в службу амбулаторной медицинской помощи; в РФ регистрируется около 40 млн случаев ОРВИ в год. Несмотря на гетерогенность этиологических факторов указанная группа патологических состояний имеет общие эпидемиологические и клинические черты, на которых основываются во многом единые подходы к лечению и профилактике. Несмотря на очевидную инфекционную этиологию ОРВИ, с ними чаще всего сталкиваются врачи первого контакта (участковые терапевты, врачи общей практики и участковые педиатры), в то время как тяжелые формы заболеваний требуют вмешательства специалистов противинфекционной службы [1].

Общие эпидемиологические особенности возбудителей ОРВИ заключаются в единых путях передачи: воздушно-капельном и посредством контакта с зараженными предметами. Реализация воздушно-капельного пути зависит от размера инфекционных аэрозолей, который определяет расстояние возможной передачи от источника инфекции к восприимчивому организму. В частности, мелкие капли аэрозоля, образующиеся при кашле

и чихании, способны к переносу вирусных частиц на несколько метров по сравнению с крупными, инфицирующими восприимчивый организм только при тесном контакте [2]. Передача возбудителя через зараженные предметы зависит от стойкости вируса в окружающей среде, которая определяется его типом, температурой и влажностью среды, а также свойством поверхности предмета, и составляет от нескольких минут до нескольких дней [3]. Эпидемиологические особенности ОРВИ обуславливают массовый характер заболеваемости, особенно в периоды ее сезонного подъема, включают возможность возникновения эпидемий и даже пандемий, что наносит серьезный экономический ущерб.

Как следует из определения, ОРВИ — это собирательное понятие группы заболеваний вирусной этиологии с преимущественным поражением дыхательных путей. В качестве возбудителей ОРВИ выступают вирусы, обладающие выраженной тропностью к мукополисахаридам клеток слизистой оболочки респираторного тракта, которых насчитывается более 200 видов, объединенных в 7 семейств, отличающихся по структуре и биологическим характеристикам.

Наиболее распространенными вирусными патогенами, вызывающими ОРВИ на территории РФ, являются респираторные

раторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы), риновирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа, энтеровирусы, сезонные коронавирусы, аденовирусы и бокавирусы человека, а также имеющие особое значение ввиду тяжести течения вирусы гриппа и *SARS-CoV-2*, которые суммарно вызывают около 70% случаев заболеваний [2, 4]. Существенное влияние на снижение циркуляции респираторных патогенов (за исключением энтеро- и риновирусов) и сезонные подъемы заболеваемости оказала недавняя пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), что связано как с конкуренцией *SARS-CoV-2* с сезонными вирусами, так и с проведением дополнительных санитарных и противоэпидемических мероприятий, влияющих на всю группу данных возбудителей [5, 6]. Несмотря на очередной сезонный подъем заболеваемости гриппом по окончании пандемии COVID-19, по данным мониторинга Роспотребнадзора на начало 2024 года, в структуре положительных находок при ОРВИ преобладают вирусы негриппозной этиологии: парагриппа, адено-, РС-, метапневмо-, сезонные коронавирусы и бокавирусы.

После попадания вируса в восприимчивый организм начинается его репродукция в клетках эпителия дыхательных путей, которая идет преимущественно по продуктивному типу путем лизиса или почкования с последующей гибелью клеток и образованием новых вирионов. Процесс репродукции вируса универсален и включает в себя этапы абсорбции и проникновения в клетку, депротенизации («раздевания») с высвобождением вирусного генома, синтеза новых вирусных компонентов, сборки и выхода вирусных частиц [7, 8]. Патогенез различных ОРВИ имеет ряд общих закономерностей и предполагает репродукцию вируса в цилиндрическом эпителии дыхательных путей с развитием локального воспалительного процесса, опосредованного провоспалительными цитокинами, лизосомальными ферментами и активными метаболитами кислорода, а также синдрома общей интоксикации, связанного с их системным действием. Защитные факторы организма (врожденного и адаптивного иммунитета), с одной стороны, определяют возможность первоначального развития заболевания, степень его выраженности и риск присоединения бактериальной инфекции, а с другой — обеспечивают полную элиминацию патогенного фактора и выздоровление пациента с формированием нестойкого вирус-специфического иммунитета [9, 10].

Вирусы гриппа А и высокопатогенные коронавирусы (*SARS, MERS, SARS-CoV-2*) наряду с огромным пандемическим потенциалом имеют и ряд существенных особенностей патогенеза, которые обеспечивают их высокую патогенность для человека, поэтому рассматриваются отдельно ввиду особенностей тактики ведения. В частности, при инфицировании высокопатогенными штаммами вируса гриппа А возникает высокий уровень вирусемии с развитием эндотелиотоксичности и геморрагических проявлений (от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и внутримозговых кровоизлияний) [11]. При COVID-19 отмечается полиорганное поражение структур организма, экспрессирующих рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, с возникновением тромботических и тромбоэмболических осложнений. В частности, в легочной ткани регистрируется диффузное альвеолярное повреждение, сопровождающееся васкулитами ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра, распространенной коагулопатией с тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии [12].

Помимо синдрома общей интоксикации различной степени выраженности (лихорадка, слабость, головная боль, миалгии, артралгии) клинические проявления ОРВИ включают в себя и признаки катарального (респираторного) синдрома: симптомы ринита (ринорея, заложенность носа, чихание), фарингита и тонзиллита (першение, сухость и боль в горле, гиперемия и отечность небных миндалин и задней стенки глотки), ларингита (сухой лающий кашель, осиплость голоса) и трахеита (сухой кашель, чувство саднения за грудиной), в некоторых случаях обнаруживается конъюнктивит; бронхит и бронхиолит, хотя и являются самостоятельными заболеваниями, часто сопровождаются симптомами ОРВИ [9, 13]. Следует отметить, что, хотя для ряда респираторных вирусов и характерна излюбленная локализация местного воспаления (риновирусы — ринит, вирусы парагриппа — ларингит, вирусы гриппа — «сухой» ринит и трахеит), точное установление этиологии инфекции по клиническим данным не представляется возможным.

Лабораторная этиологическая диагностика на амбулаторном этапе проводится молекулярно-генетическими методами только в отношении гриппа А и В, а также НКИ COVID-19; для идентификации других возбудителей ОРВИ ее проведение целесообразно только по клинко-эпидемиологическим показаниям, поскольку полученные результаты не влияют на дальнейшую тактику ведения пациента. В то же время в период эпидемии диагноз гриппа может устанавливаться только на основании клинко-эпидемиологических данных без лабораторного подтверждения [13, 14]. Инструментальные методы обследования используют для дифференциальной диагностики, однако применение пульсоксиметрии, не требующей дополнительных финансовых затрат, показано в любых случаях ОРВИ для ранней диагностики дыхательной недостаточности и приобрело особую актуальность в период пандемии COVID-19.

Лечебная тактика при ОРВИ направлена на снижение тяжести и предупреждение дальнейшего развития заболевания с достижением полного и стойкого выздоровления, а также на профилактику развития осложнений, прежде всего — присоединения бактериальной инфекции. У большинства пациентов заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме, что предполагает их лечение в амбулаторных условиях. Следует сказать, что тактика ведения пациентов с COVID-19 требует особого подхода и не рассматривается в рамках данного обзора.

Обязательным компонентом лечения является немедикаментозная терапия, включающая в себя постельный режим, диету и обильное питье [13, 14]. Медикаментозное лечение ОРВИ и гриппа включает этиотропные препараты, средства патогенетической и симптоматической терапии. Поскольку ОРВИ и грипп сопровождаются многообразными общетоксическими и местными проявлениями, лекарственные средства (ЛС) патогенетической и симптоматической терапии широко применяют для облегчения состояния пациентов (посиндромная терапия). При лихорадке выше 38,0 °С целесообразно использование жаропонижающих препаратов ввиду ее потенциальной опасности для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а гипертермия выше 38,5 °С дополнительно несет риск повреждающего действия на нервную систему. При наличии заложенности носа и ринореи используют топические или системные деконгестанты, уменьшающие отек слизистой оболочки носа и продукцию секрета, а при пересыхании слизистой, которое является их самым частым побочным эффектом, показано промывание

носа средствами на основе раствора натрия хлорида, которые очищают и увлажняют слизистую оболочку. Для управления кашлем применяют (в зависимости от выбранной стратегии) широкий арсенал мукоактивных и, реже, противокашлевых препаратов, которые помогают облегчить кашель, сокращая при этом его продолжительность. При боли в горле могут использоваться местно-анестезирующие средства в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, поскольку они уменьшают ее выраженность, параллельно уменьшая кашель, вызванный раздражением кашлевых рецепторов в глотке. Использование антисептиков в терапии ОРВИ преследует цель механического очищения полости рта (в том числе поверхности миндалин) с небольшим уменьшением сухости и болезненности в горле [15, 16].

Этиотропная терапия, направленная на скорейшую элиминацию вируса, является необходимым компонентом лечения ОРВИ и особенно гриппа. С этой целью применяются противовирусные препараты прямого и непрямого действия. Первые (противовирусные химиопрепараты) оказывают строго специфическое действие, влияя на синтез вирусных белков или поверхностные рецепторы вириона, являются высокоактивными, однако имеют очень узкий спектр фармакологической активности и потенциальную возможность развития резистентности к ним (что было продемонстрировано на примере блокаторов М2-каналов, широко применявшихся в терапии гриппа А) [17]. В настоящее время противовирусные препараты прямого действия, прежде всего ингибиторы нейраминидазы, активно используются в терапии гриппа А и В, особенно у пациентов из групп риска или с тяжелым/осложненным течением заболевания [14]. Принципиально важно, что ингибиторы нейраминидазы, как и ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы, не активны в отношении других возбудителей ОРВИ, поэтому их использование в подобных случаях фармакологически не обосновано. Следует отметить недопустимость назначения системных антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе ведения пациентов с ОРВИ и гриппом в отсутствие бактериальных осложнений (с профилактической целью), поскольку, не повышая эффективности терапии, их применение увеличивает рост резистентности микроорганизмов, частоту нежелательных реакций и стоимость лечения.

Назначение этиотропной терапии ОРВИ негриппозной этиологии вызвано необходимостью сокращения длительности заболевания, уменьшения частоты бактериальных осложнений, что приводит к снижению экономических затрат. Следует также учитывать, что многие респираторные вирусы способствуют развитию обострений бронхиальной астмы и других хронических бронхолегочных заболеваний; вероятно, поэтому ускоренная элиминация патогена может иметь дополнительный положительный эффект у данных групп пациентов. В связи с отсутствием препаратов прямого противовирусного действия, активных в отношении возбудителей ОРВИ, основными этиотропными ЛС в указанных случаях выступают препараты непрямого (иммуномодулирующего) действия с широким противовирусным спектром, к которым, в частности, относятся индукторы интерферона (ИИ) [15, 18].

ИИ представляют собой соединения, воздействующие на клетки организма, синтезирующие интерфероны (ИФН) и способствующие их продукции, прежде всего ИФН I типа (α/β интерфероны). В синтезе эндогенных ИФН, индуцированных различными по химической структуре ИИ, принимают участие различные популяции иммунокомпетент-

ных клеток: Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, гранулоциты, нейтрофилы, дендритные и эндотелиальные клетки. По данным Ф. И. Ершова и соавт. (2015), установлено, что все препараты данной группы обладают плеiotропным эффектом, включающим в ряде случаев прямое противовирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее (прямое и опосредованное) действия [19].

Обладая теми же фармакологическими эффектами, что и экзогенный ИФН системного действия, ИИ имеют ряд преимуществ. В частности, они не обладают антигенностью, сбалансированно и контролируемо увеличивают продукцию ИФН, не приводя к избыточной экспрессии молекул распознавания антигенов в «непрофильных» клетках, не потенцируя тем самым аутоиммунные реакции. Кроме того, даже при однократном введении ИИ обеспечивают длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, что в сочетании с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью позволяет повысить приверженность пациентов к лечению [19].

Одним из типичных представителей группы ИИ является препарат Кагоцел, представляющий собой химически модифицированную молекулу госсипола (природный полифенол, желтый пигмент, получаемый из хлопчатника) посредством ковалентной связи с целлюлозным производным, что позволило обеспечить высокий профиль безопасности препарата, модифицировать его фармакокинетику, параллельно увеличив фармакологическую активность. При поступлении в организм уже в стенке кишечника молекула Кагоцела связывается с рецепторами врожденного иммунитета макрофагов и плазматическими дендритными клетками, прежде всего с некоторыми субтипами Toll-подобных рецепторов и рецепторами лектина С-типа, активируя интерферон-регуляторный фактор, что в итоге приводит к активации продукции ИФН I типа [20]. Все ИФН, включая ИФН I типа, активируют ряд внутриклеточных сигнальных путей, подавляя процессы транскрипции и трансляции вируса в здоровых неинфицированных клетках, а также привлекают клетки адаптивного иммунитета (лимфоциты) в очаг воспаления, координируя взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета [21]. Рассмотренный механизм действия препарата как представителя группы ИИ позволяет считать его универсальным противовирусным препаратом широкого спектра, активным в отношении возбудителей ОРВИ независимо от типа вируса, без риска развития резистентности, что дает возможность использовать его в клинической практике без лабораторной идентификации возбудителя и выгодно отличает от препаратов прямого противовирусного действия. Важной дополнительной составляющей фармакодинамики ИИ является самопотенцирование — аутокринная стимуляция вновь синтезированным ИФН собственной продукции, что дополнительно усиливает противовирусный иммунный ответ [20, 21].

Эффективность и безопасность препарата Кагоцел продемонстрированы более чем в 20 клинических исследованиях, проводимых на базе более чем 200 клинических центров с суммарным участием около 32 тыс. человек.

В частности, при сравнении Кагоцела с индукторами ранних ИФН (меглумина акридоната, тилорон) в терапии аденовирусной инфекции было установлено, что препарат превосходит их по эффективности купирования лихорадки и катаральных явлений, при этом из всех сравниваемых препаратов курс лечения данным препаратом был наиболее короткий (4 дня против 8 дней у меглумина акридоната

и 6 дней у тилорона) [22]. Также на фоне применения Кагоцела в сравнении с контрольной группой было выявлено снижение в 9,28 раза ($p < 0,05$) частоты развития пневмоний, тогда как на фоне применения тилорона она возрастала. Данное исследование показывает клиническое преимущество индукторов позднего ИФН (через 18-24 часа) по сравнению с индукторами раннего (4-18 часов), что, вероятно, связано с преобладающим значением длительности циркуляции продуцируемого ИФН (в случае Кагоцела — до 120 часов), а не времени начала его продукции.

По данным международного многоцентрового когортного исследования в реальной клинической практике FLU-EE ($n = 18\,946$) установлено положительное влияние препарата на клинические проявления ОРВИ и гриппа, что выражалось в более быстром (в 4,8 раза) по сравнению с пациентами контрольной группы прекращении лихорадочной реакции, а также катаральных явлений — ринита (в 2,5 раза), кашля (в 1,8 раза) и фарингита (в 3,2 раза) и способствовало снижению длительности симптоматической терапии [23]. Быстрый регресс интоксикационного и катарального синдрома позволил сократить частоту и длительность симптоматической терапии жаропонижающими препаратами на 50%, а также иными группами лекарственных средств в среднем на 2,1 дня ($p < 0,05$). Следует отметить, что регресс клинических проявлений заболевания наступал в среднем на 2-3 сутки применения препарата и при этом не зависел от возраста пациентов и срока начала приема, включая раннее (первые 48 часов) и позднее (после 48 часов) назначение. Кроме того, следует отметить снижение в 1,5 раза потребности в системной антибактериальной терапии в связи с уменьшением частоты присоединения бактериальной инфекции, а также благоприятный профиль безопасности препарата Кагоцел, что выражалось в низкой общей частоте нежелательных реакций ($< 0,1\%$) при полном отсутствии серьезных.

В этом же исследовании подтверждена клиническая эффективность препарата, не зависящая от сроков его назначения в первые 96 часов с момента возникновения симптомов заболевания, что согласовывается с данными В. Л. Макасовой (2009), полученными в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [24, 25]. Отмеченные результаты выгодно отличают Кагоцел от других представителей группы ИИ, для которых подобные данные получены не были, а также от препаратов прямого противовирусного действия, требующих назначения в первые 48 часов с момента развития заболевания, позволяя назначать указанный препарат при позднем обращении за медицинской помощью.

В открытом проспективном сравнительном исследовании монотерапии гриппа A(H1N1)pdm09 противовирусными препаратами прямого и смешанного действия и их комбинацией с ИИ ($n = 200$) было показано, что применение комбинации осельтамивир/кагоцел и умифеновир/кагоцел превосходило по эффективности монотерапию как умифеновиром, так и осельтамивиром, при этом сравнение монотерапии осельтамивиром и умифеновиром показало явное преимущество ингибитора нейраминидазы. Это выражалось как в более быстром регрессе проявлений интоксикационного синдрома, так и в ускоренной положительной динамике катаральных явлений, при этом скорость ликвидации лихорадки и общей интоксикации была максимальной при сочетании ингибитора нейраминидазы и Кагоцела. Частота бактериальных осложнений, прежде всего пневмонии и риносинусита, в группах комбинированной терапии (умифеновир/Кагоцел

и осельтамивир/Кагоцел) была сопоставима и существенно превосходила таковую в группах монотерапии препаратом прямого (осельтамивир) и смешанного (умифеновир) действия [26]. Перспективное сочетание противовирусных препаратов прямого (осельтамивир) и непрямого (Кагоцел) действия, помимо клинического, имеет дополнительное значение с позиций фармакологии и эпидемиологии. Данная комбинация, являясь рациональной ввиду различной фармакодинамики и лекарственного взаимодействия по типу синергизма/потенцирования, снижает интенсивность формирования резистентных штаммов вируса гриппа А, повышая возможность химиотерапии как инструмента контроля эпидемического процесса.

В этом же исследовании было показано, что применение Кагоцела в составе комбинированной терапии препятствует снижению уровня ряда цитокинов (ИФН- γ , ИФН- α , ИЛ-18) в период ранней реконвалесценции от гриппа, позволяя сохранять их на уровне здоровых лиц и уменьшая степень истощения иммунной системы [27]. Наряду с подавлением репликации вируса в острую фазу болезни, это, вероятно, является одним из дополнительных факторов, способствующих уменьшению частоты бактериальных осложнений, часто развивающихся на этапе регресса основной клинической симптоматики.

Сопутствующая соматическая патология при ОРВИ и гриппе, с одной стороны, утяжеляет течение инфекционного процесса, а с другой — неизбежно приводит к полипрагмазии, повышая риск нежелательных лекарственных реакций, что требует изучения лекарственных взаимодействий противовирусных и других групп препаратов. В рамках исследования FLU-EE было дополнительно установлено, что применение Кагоцела способствует ускорению регресса клинической симптоматики у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа [29, 30]. Это проявляется более ранним (в 1,5-3,5 раза в зависимости от срока наблюдения) исчезновением проявлений интоксикационного синдрома и лихорадки, а также катаральных явлений. Дополнительно, независимо от времени назначения, регистрируется и снижение частоты бактериальных осложнений на 36-58%, что соответственно снижает потребность в системной антибактериальной терапии. Положительное терапевтическое действие препарата у пациентов с сопутствующей патологией не сопровождалось значимыми лекарственными взаимодействиями и увеличением частоты побочных эффектов терапии.

Применение препарата Кагоцел с профилактической целью в течение 4 недель позволило в 2,5 раза снизить риск развития ОРВИ, при этом эффект сохранялся в течение 30 дней после окончания приема. В случаях развития заболевания на фоне приема препарата отмечалось его легкое течение, что выражалось в более быстром купировании лихорадочной реакции и проявлений интоксикации, а также более редком развитии бактериальных осложнений [24, 25]. Эффективность профилактического применения в сочетании с хорошей переносимостью свидетельствует о выраженных преимуществах использования препарата с указанной целью, особенно по сравнению с препаратами прямого противовирусного действия в силу широкого спектра активности и отсутствия риска развития резистентности.

Дополнительным преимуществом препарата Кагоцел является его благоприятный профиль безопасности, что выражается в крайне редкой частоте побочных реакций, преимущественно аллергического характера [23, 25]. Предположение

о негативном влиянии препарата на сперматогенез и мужскую репродуктивную функцию опровергается результатами доклинической оценки безопасности, которые свидетельствуют об отсутствии отрицательного действия (в том числе 10-кратной терапевтической дозы) на мужскую, женскую половую систему и потомство [30]. При этом не стоит забывать о его широком и многолетнем клиническом применении в разных странах под пристальным надзором регуляторных органов здравоохранения, не зафиксировавших ни одного обращения с подобным нежелательным явлением.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о необходимости комплексного подхода, включающего противовирусную терапию любых форм ОРВИ и гриппа. Этиотропная терапия позволяет уменьшить тяжесть и длительность течения заболевания, снижая при этом частоту присоединения вторичной бактериальной инфекции. С учетом трудностей и клинической необоснованности этиологической верификации препаратами выбора будут средства с широкой противовирусной активностью, одним из которых является индуктор эндогенного ИФН — противовирусный препарат Кагоцел. Доказанная клиническая эффективность, превосходящая таковую у других представителей данной группы, обширная доказательная база, возможность применения в любом возрасте (детям с трех лет, взрослым и пожилым людям) в первые 96 часов с момента развития симптомов, благоприятный профиль безопасности, в том числе и у пациентов с сопутствующей патологией, позволяют рекомендовать данный препарат к широкому использованию в клинической практике. **ЛВ**

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. Трухан Д. И., Голошубина В. В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики. Справочник поликлинического врача. 2016; 5: 6-11.
Trukhan D. I., Goloshubina V. V. Acute respiratory viral infections in medical practitioners of first contact: actual issues clinics, treatment and prevention. Handbook for practitioners doctors. 2016; 5: 6-11. (In Russ.)
2. Ильичева Т. Н., Нетесов С. В., Гуреев В. Н. COVID-19, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: этиология, иммунопатогенез, диагностика и лечение. Часть I. COVID-19 и грипп. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022; 40 (1): 3-11.
Ilyicheva T. N., Netesov S. V., Gureyev V. N. COVID-19, influenza, and other acute respiratory viral infections etiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment. Part I. COVID-19 and influenza. Molekuljarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya. 2022; 40 (1): 3-11. DOI: 10.17116/molgen2022400113. (In Russ.)
3. Филиппова В. В., Егоров О. Н. Новая коронавирусная инфекция: обзор материалов по проблеме и некоторые аспекты соблюдения прав и свобод человека и гражданина. Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2022; 1 (17): 60-70.
Filippova V. V., Egorov O. N. New Coronavirus infection: Review of materials on the problem and some aspects of the observance of human and civil rights and freedoms. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. 2022; 1 (17): 60-70. DOI: 10.24411/2409-4102-2022-10110. (In Russ.)
4. Ларина В. Н., Захарова М. И., Бенеvская В. Ф., Головкин М. Г., Соловьев С. С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019; 3 (9-1): 18-23.
Larina V. N., Zakharova M. I., Benevskaya V. F., et al. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2019; 9 (1): 18-23. (In Russ.)
5. Никуфоров В. В., Полибин Р. В., Суранова Т. Г., Полежаева Н. А. Грипп вчера, сегодня и завтра. Итоги мониторинга иммунизации и заболеваемости в эпидемические сезоны 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023 годов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023; 28 (6): 373-386.
Nikuforov V. V., Polibin R. V., Suranova T. G., Polezhaeva N. A. Flu yesterday, today and tomorrow. The results of monitoring immunization and morbidity in the epidemic seasons 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2023; 28 (6): 373-386. DOI: 10.17816/EID607411. (In Russ.)
6. Ильичева Т. Н., Нетесов С. В., Гуреев В. Н. COVID-19, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: этиология, иммунопатогенез, диагностика и лечение. Часть II. Другие острые респираторные вирусные инфекции. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022; 40 (3): 3-12.
Ilyicheva T. N., Netesov S. V., Gureyev V. N. COVID-19, influenza, and other acute respiratory viral infections: etiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment. Part II. Other acute respiratory viral infections. Molekuljarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya. 2022; 40 (1): 3-11. https://doi.org/10.17116/molgen2022400113. (In Russ.)
7. Быков А. С., Зверев В. В., Пашков Е. П., Караулов А. В., Быков С. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Атлас-руководство. М.: МИА, 2018, 416 с.
Bykov A. S., Zverev V. V., Pashkov E. P., Karaulov A. V., Bykov S. A. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Atlas-rukovodstvo [Medical microbiology, virology and immunology. Atlas guide]. Moscow: MIA, 2018, 416 p. (In Russ.)
8. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. 3-е изд. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2021. 1181 с.
Levinson U. Meditsinskaya mikrobiologiya i immunologiya. 3rd ed. Moscow: Binom. Laboratoriya znanii, 2021. 1181 p. (In Russ.)
9. Лобзин Ю. В., Жданов К. В. Руководство по инфекционным болезням. 4-е изд., доп. и перераб. СПб, 2011. 1408 с.
Lobzin Yu. V., Zhdanov K. V. Guide to Infectious Diseases, 4th ed. St Petersburg: 2011. 1408 p. (In Russ.)
10. Grief S. N. Upper respiratory infections. Prim Care. 2013; 40 (3): 757-770. DOI: 10.1016/j.pop.2013.06.004. PMID: 23958368; PMCID: PMC7127764.
11. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: в 3 т. Т. 2: рук-во. Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 640 с.
Chuchalin A. G. Respiratory medicine: in 3 volumes. V. 1: guide. Pod red. A. G. Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2017. 640 p. (In Russ.)
12. Зарубин Е. А., Коган Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19. Архив патологии. 2021; 83 (6): 54-59. doi.org/10.17116/patol20218306154.
Zarubin E. A., Kogan E. A. Pathogenesis and morphological changes in the lung in COVID-19. Arkhiv Patologii. 2021; 83 (6): 54-59. (In Russ.)
13. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». Москва, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ); Российское научное медицинское общество терапевтов (РМОТ), 2023.
Clinical guidelines "Acute respiratory viral infections in adults". Moscow: National Association of Infectious Disease Specialists named after Academician V. I. Pokrovsky (NASIB); Russian scientific medical Society of Therapists (RMOT), 2023. (In Russ.)

14. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». Москва, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ); Российское научное медицинское общество терапевтов (РМОТ), 2022.
Clinical guidelines "Influenza in adults". Moscow: National Association of Infectious Disease Specialists named after Academician V. I. Pokrovsky (NASIB); Russian scientific medical Society of Therapists (RMOT), 2022. (In Russ.)
15. Селькова Е. П., Калюжный О. В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 224 с.
Sel'kova E. P., Kalyuzhin O. V. ARVI and influenza. For clinician. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2015. 224 p. (In Russ.)
16. Напалкова С. М., Оковитый С. В. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций (острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, герпеса) – клинико-фармакологические подходы к выбору и применению. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Под ред. Оковитого С. В., Куликова А. Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
Napalkova S. M., Okovity S. V. Medicines for the treatment of viral infections (acute respiratory viral infections, influenza, herpes) – clinical and pharmacological approaches to selection and use. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. Pod red. Okovitogo S. V., Kulikova A. N. M.: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)
17. Избранные лекции по клинической фармакологии. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 584 с.
Selected lectures on clinical pharmacology. Pod red. Belousogo Yu. B. M.: ООО "Izdatel'stvo "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2016. 584 p. (In Russ.)
18. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
Ershov F. I., Kiselev O. I. Interferons and their inducers (from molecules to medicines). Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 p. (In Russ.)
19. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (2): 5-10.
Ershov F. I., Narovlyansky A. N. Usage of interferon inducers during viral infections. Voprosy virusologii. 2015; 60 (2): 5-10. (in Russ.)
20. Andreev-Andrievskiy A. A., Zinovkin R. A., Mashkin M. A., Frolova O. Y., Kazaishvili Y. G., Scherbakova V. S., Rudoy B. A., Nesterenko V. G. Gene Expression Pattern of Peyer's Patch Lymphocytes Exposed to Kagocel Suggests Pattern-Recognition Receptors Mediate Its Action. Front Pharmacol. 2021; 12: 679511. DOI: 10.3389/fphar.2021.679511. PMID: 34413772;
21. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю. М.: Логосфера, 2020. 1184 с.
Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunology. Moscow: Logosfera, 2020. 1184 p. (In Russ.)
22. Малышев Н. А., Львов Н. И., Мальцев О. В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц. Лечащий Врач. 2018; 5: 89-93.
Malyshov N. A., Lvov N. I., Maltsev O. V. Evaluation of the efficacy and safety of complex therapy of acute respiratory diseases of adenoviral etiology in young people. Lechaschi Vrach. 2018; 5: 89-93. (In Russ.)
23. Ситников И. Г., Фазылов В. Х., Силина Е. В. и др. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исходы заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). Клиническая медицина. 2017; 95 (7): 634-641.

- Sitnikov I. G., Fazylov V. H., Silina E. V., Shevchenko S. B., Malyshev N. A., Yeganyan G. A., Groppa L. G., Korsantia B. M. The influence of ARVI and influenza treatment start time on the dynamics of clinical symptoms and outcomes of the diseases (the results of the international cohort observational study FLU-EE). *Klin. med.* 2017; 95 (7): 634-641. DOI: 10.18821k0023-2149-2017-95-7-634-641. (In Russ.)
24. Макакова В. Л., Васильева И. А., Ерофеева М. К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн-Экспресс*. 2009; 1 (201): 42-46.
Maksakova V. L., Vasil'eva I. A., Erofeeva M. K. Use of the Kagocel preparation for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Medlayn-ekspress*. 2009; 1: 42-45. (In Russ.)
25. Сологуб Т. В., Цветков В. В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (8): 113-119.
Sologub T. V., Tsvetkov V. V. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Terapevticheskii arhiv*. 2017; 89 (8): 113-119. (In Russ.)
26. Попов А. Ф., Симакова А. И., Дмитренко К. А., Щелканов М. Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидол®) путём сочетанного применения с Кагоцелом®. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62 (1-2): 25-29.
Popov A. F., Simakova A. I., Dmitrenko K. A., Shchelkanov M. Yu. Increased anti-influenza efficacy of Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) by combined use with Kagocel. *Antibiotiki I Khimioterapiya*. 2017; 62; 1-2: 25-29. (In Russ.)
27. Попов А. Ф., Симакова А. И., Дмитренко К. А., Щелканов М. Ю. Динамика цитокинов (IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α) при лечении среднетяжелого гриппа А (H1N1) pdm09 (2013-2016 гг.) осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол) в монотерапии и в сочетании с Кагоцелом. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (10), 66-70.
Popov A. F., Simakova A. I., Dmitrenko K. A., Shchelkanov M. Yu. Dynamics of cytokines (IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α) in the treatment of intermediate influenza A (H1N1) pdm09 (2013-2016) with Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) in monotherapy and in combination with Kagocel. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017; 89 (10), 66-70. (In Russ.)
28. Силина Е. В., Ситников И. Г., Фазылов В. Х., Еганиян Г. А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 53-61.
Silina E. V., Sitnikov I. G., Fazylov V. Kh., Eganyan G. A. Lechenie ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij i grippa u patsientov s arterial'noj gipertenziej. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 9: 53-61. (In Russ.)
29. Ситников И. Г., Фазылов В. Х., Силина Е. В. Лечение гриппа и других ОРВИ у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 39-47.
Sitnikov I. G., Fazylov V. Kh., Silina E. V. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91 (10): 39-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000333. (In Russ.)
30. Боровская Т. Г., Полуэктова М. Е., Вычужанина А. В., Машанова В. А., Щемерова Ю. А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163 (2): 176-179.
Borovskaja T. G., Polujektova M. E., Vychuzhanina A. V., Mashanova V. A., Shhemerova Yu. A. Experimental assessment of the effect of the drug Kagocel on the generative function of male rats of puberty. *Bulleten eksper. Biol. Med.* 2017; 163 (2): 176-179. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Суханов Дмитрий Сергеевич, клинический фармаколог, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; dmitriysukhanov@mail.ru

Басина Валентина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; v.basina@mail.ru

Алексеева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ассистент научно-образовательного центра молекулярных и клеточных технологий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; julija.alekseeva@pharminnotech.com

Тимофеев Евгений Владимирович, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; darrieux@mail.ru

Information about the authors:

Dmitriy S. Sukhanov, clinical pharmacologist, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; dmitriysu-khanov@mail.ru

Valentina V. Basina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; v.basina@mail.ru

Yulia S. Alekseeva, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant at the Scientific and Educational Center for Molecular and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; julija.alekseeva@pharminnotech.com

Eugene V. Timofeev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; darrieux@mail.ru

Поступила/Received 26.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 25.03.2024

Принята в печать/Accepted 27.03.2024

Управление рисками прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания

Т. В. Таютина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, tarus76@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-5421-4202>

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» (свидетельство о государственной регистрации № RU2023666935, дата регистрации 08.08.2023 г.) для управления рисками прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» у 150 пациентов с данным диагнозом, наблюдающихся амбулаторно по месту жительства и состоящих на диспансерном учете по основному заболеванию. Для оценки эффективности осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами с хронической обструктивной болезнью легких, имеющими высокий и низкий риск неблагоприятного исхода основного заболевания в результате прогнозирования. Анализировали динамику клинических проявлений, количества обострений, переносимости физической нагрузки и прогноза выживаемости по значению индекса BODE.

Результаты. В группе динамического наблюдения пациентов с низким риском неблагоприятного исхода основного заболевания отмечалось статистически значимое снижение степени выраженности кашля на 4,07% ($p = 0,007$), отделения мокроты — на 4,72% ($p = 0,024$). Число обострений в первой группе снизилось на 16,08% ($p = 0,05$; $p = 0,02$), индекс BODE — на 9,3% ($p = 0,003$; $p = 0,04$), переносимость физической нагрузки увеличилась на 3,7% ($p = 0,007$). Во второй группе выявлено статистически значимое увеличение степени выраженности одышки на 11,3% ($p = 0,04$), кашля — на 14,9% ($p = 0,022$), отделения мокроты — на 27,55% ($p = 0,001$). Достоверно увеличились количество обострений в течение года — на 12,1% и 8,68% ($p = 0,031$; $p = 0,030$) соответственно и индекс BODE — на 15,19% ($p = 0,045$), что свидетельствовало об ухудшении прогноза в плане выживаемости.

Закключение. Доказана эффективность использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» для управления рисками прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания. Программа решает задачу оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с данным диагнозом при оказании первичной медицинской помощи, позволяет провести комплексную оценку индивидуального суммарного риска неблагоприятного исхода основного заболевания. Полученные данные необходимо учитывать при формировании персональной программы реабилитации пациентов с обязательной модификацией образа жизни (отказ от курения и использование альтернативных источников доставки никотина для тех, кто не мотивирован на отказ от курения).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, управление рисками, отказ от курения традиционных сигарет, модификация образа жизни, источники доставки никотина, неблагоприятный исход.

Для цитирования: Таютина Т. В. Управление рисками прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 63–70. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.009>

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

Risk management of progression of chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage, taking into account the clinical phenotype and peculiarities of the course of the disease

Tatyana V. Tayutina

Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu, Russia, tarus76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5421-4202>

Abstract

Objective. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of using the "Program for predicting an unfavorable outcome, the development of cardiovascular complications and the effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" (Certificate number of state registration RU2023666935, registration date 08.08.2023) to manage the risks of COPD progression at the outpatient stage, taking into account the clinical phenotype and features of the course of the disease.

Materials and methods. The analysis of the effectiveness of the use of the "Program for predicting an unfavorable outcome, the development of cardiovascular complications and the effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" in 150 patients with COPD who are observed on an outpatient basis at the place of residence and are registered at the dispensary for the underlying disease. To assess the effectiveness, dynamic monitoring was carried out for 12 months for patients with COPD who have a high and low risk of an unfavorable outcome of the underlying disease as a result of prognosis. The dynamics of clinical manifestations, the number of exacerbations, the tolerance of physical activity and the prognosis of survival by the value of the BODE index were analyzed.

Results. In the dynamic follow-up group of patients with a low risk of an unfavorable outcome of the underlying disease, a statistically significant positive degree of cough severity was noted – by 4.07% ($p = 0.007$), sputum separation – by 4.72% ($p = 0.024$). The number of exacerbations in the first group decreased by 16.08% ($p = 0.05$; $p = 0.02$), the BODE index – by 9.3% ($p = 0.003$; $p = 0.04$), exercise tolerance increased by 3.7% ($p = 0.007$). In the second group, there was a statistically significant increase in the severity of dyspnea by 11.3% ($p = 0.04$), cough – by 14.9% ($p = 0.022$), sputum separation – by 27.55% ($p = 0.001$). The number of exacerbations significantly increased during the year – by 12.1 and 8.68% ($p = 0.031$; $p = 0.030$), respectively, the BODE index increased by 15.19% ($p = 0.045$), which indicated a deterioration in the prognosis in terms of survival.

Conclusion. The effectiveness of using the "Program for predicting an unfavorable outcome, the development of cardiovascular complications and the effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" (Certificate number of state registration RU2023666935, registration date 08.08.2023) to manage the risks of COPD progression at the outpatient stage, taking into account the clinical phenotype and features of the course of the disease. The program solves the problem of optimizing the dispensary observation of patients with COPD in the provision of primary medical care, allows for a comprehensive assessment of the individual total risk of an unfavorable outcome of the underlying disease. The data obtained should be taken into account for the formation of a personal rehabilitation program for patients with mandatory lifestyle modification (quitting smoking and using alternative methods to combat smoking).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, risk management, quitting smoking traditional cigarettes, lifestyle modification, alternative methods of combating smoking, adverse outcome.

For citation: Tayutina T. V. Risk management of progression of chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage, taking into account the clinical phenotype and peculiarities of the course of the disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 63-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.009>

Conflict of interests. Not declared.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным, поддающимся профилактике и лечению заболеванием, которое при этом характеризуется прогрессирующим течением, стойкими респираторными симптомами с ограничением бронхиальной проходимости и развитием инвалидизирующих осложнений. В настоящее время глобальная распространенность ХОБЛ в мире составляет 10,7% [1, 2]. Заболевание ложится нелегким бременем на пациентов, особенно с тяжелым течением ХОБЛ, по данным некоторых источников сопоставимым с бременем пациентов с онкологической патологией [3-6].

Основные факторы риска развития и прогрессирования ХОБЛ объединены в несколько основных групп, определяющих особенности индивидуального течения заболевания, среди которых наиболее признанными являются загрязненность и загазованность атмосферного воздуха, профессиональные вредности, табакокурение, отягощенный преморбидный фон и т. д. [4, 5-7].

Профилактическая направленность, реализующаяся в первичном звене здравоохранения, может стать основным принципом, который может способствовать снижению первичных случаев заболевания и повлиять на темпы прогрессирования уже имеющейся патологии [6, 7].

Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансерное наблюдение как комплексный метод динамического контроля состояния пациентов с проведением лечения и его коррекцией, рациональной модификацией образа жизни, предупреждением прогрессирования основного заболевания и развития осложнений, при которых трудоспособность утрачивается или существенно ограничивается.

Целью данного исследования было оценить эффективность использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» (свидетельство о государствен-

ной регистрации № RU2023666935, дата регистрации — 08.08.2023 г.) для управления рисками прогрессирования ХОБЛ на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ эффективности использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» (свидетельство о государственной регистрации № RU2023666935, дата регистрации — 08.08.2023 г.) у 150 пациентов с ХОБЛ, наблюдающихся амбулаторно по месту жительства и состоящих на диспансерном учете по основному заболеванию в ГБУ РО «Городская поликлиника № 4» и «Городская поликлиника № 1» в Ростове-на-Дону.

Медиана возраста пациентов с ХОБЛ составила 61,0 [95% ДИ 58,9; 62,4] года. В группе наблюдения было 110 (73,3%) мужчин и 40 (26,7%) женщин. Большая часть пациентов — 69,3% (104) были действующими курильщиками, индекс «пачка/лет» составил в среднем 30,0 [95% ДИ 19,9; 25,1] года. Медиана длительности основного заболевания — 8,0 [95% ДИ 4,7; 5,9] года. Медиана длительности диспансерного наблюдения составила 5,0 [95% ДИ 3,8; 4,7] года.

ХОБЛ была установлена на основе комплексного анализа симптомов заболевания, данных анамнеза, объективного статуса, спирометрии по стандартной методике с оценкой постбронходилатационных значений объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в пробе с сальбутамолом в дозе 400 мкг. Основным показателем наличия ХОБЛ выступало постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70 [1]. В исследование вошли пациенты со средней — 54% (n = 81) и тяжелой — 46% (n = 69) степенью выраженности бронхиальной обструкции.

Диагноз основного заболевания был установлен не позднее чем за 12 месяцев до включения в исследование.

Частота обострений определялась на основе оценки эпизодов ухудшения респираторных симптомов за 12 месяцев, выходящих за рамки обычных повседневных изменений и потребовавших смены терапии в условиях оказания амбулаторной помощи или госпитализации.

В исследование не включали пациентов с обострением, наличием установленной связи с профессиональными вредностями; со злокачественными новообразованиями вне зависимости от локализации и стадии, включая их наличие в анамнезе; с интерстициальными заболеваниями легких; туберкулезом; саркоидозом; бронхиальной астмой; бронхоэктатической болезнью; после хирургических вмешательств с уменьшением объема легких в анамнезе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, от каждого участника было получено письменное информированное согласие.

У всех курящих пациентов с ХОБЛ оценивались степень зависимости от никотина по тесту Фагерстрема и уровень мотивации к отказу от курения с использованием опросника Прохаска. Большая часть курящих пациентов имела высокую и очень высокую степень никотиновой зависимости: 6-7 баллов при использовании теста Фагерстрема зарегистрировано у 45,5% (n = 47), 8-10 баллов — у 36,4% (n = 38).

Оценка мотивации к отказу от курения показала отсутствие таковой в 70% (n = 73) случаев (3 и менее по результатам заполнения опросника Прохаска), в 30% (n = 31) случаев пациенты имели слабую мотивацию (4 балла).

Программное обеспечение «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» разработано на языке программирования Java с использованием модуля Encog 3.4 [Heaton, 2015] в результате построения четырехслойной нейросетевой модели.

С учетом клинического фенотипа заболевания и имеющихся факторов риска (патологические изменения на ЭКГ, высокая частота сердечных сокращений — ЧСС, высокий или низкий индекс массы тела — ИМТ, курение, перенесенные сердечно-сосудистые заболевания, низкая толерантность к физической нагрузке, данные анализа крови и др.) программа выдает количественную оценку суммарного риска развития неблагоприятного исхода основного заболевания, развития сердечно-сосудистых осложнений и предполагаемую эффективность амбулаторного этапа реабилитационных мероприятий на различных уровнях доверительной вероятности согласно двум шкалам.

Для оценки эффективности использования программы проводилось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами с ХОБЛ с высоким (1-я группа) и низким риском (2-я группа) неблагоприятного исхода основного заболевания в результате прогнозирования. Группы исследования были дополнительно разделены на подгруппы 1 (а, б) и 2 (а, б) в зависимости от степени выраженности бронхиальной обструкции. Анализировали динамику клинических проявлений по степени выраженности одышки (mMRC, баллы), кашля, отхождения мокроты и ощущения сдавленности в грудной клетке (баллы по шкале CAT, характеризующие степень влияния данных клинических симптомов на качество жизни), переносимость физической нагрузки по шкале Борга (баллы) и тесту шестиминутной ходьбы, степень нарушения функционального состояния бронхолегочной системы по данным спирометрии и уровню насыщения крови кислородом (SpO₂). Кроме этого, оценивали количество обострений за истекший период наблюдения и определяли индекс BODE как показатель прогноза выживаемости. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и объему проводимой терапии.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения данных оценивалась с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение. При несоответствии выборки критериям нормального распределения данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 . Сравнение выборок по количественным показателям проводилось с применением рангового критерия Уилкоксона (для связанных выборок) и U-теста Манна — Уитни (для несвязанных выборок). Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отказ от курения для пациентов с ХОБЛ является единственным клинически и экономически эффективным вмешательством, позволяющим остановить прогрессирование заболевания и предотвратить развитие осложнений.

С целью минимизации влияния на прогнозирование неблагоприятного исхода основного заболевания продолжающегося патологического воздействия табачного дыма в ходе проведенного исследования всем курящим пациентам были предложены программы по отказу от курения, в том числе с использованием альтернативных способов доставки никотина. Из 104 курящих пациентов с ХОБЛ полностью отказались от традиционных сигарет 32% ($n = 33$), на альтернативные способы доставки никотина в качестве промежуточного этапа в отказе от курения перешли 44% ($n = 46$), продолжили использовать традиционные сигареты 24% ($n = 25$). Продолжившие использовать традиционные сигареты в дальнейшем были исключены из основной группы динамического наблюдения для предотвращения некорректности прогнозирования риска неблагоприятного исхода (РНИ) на фоне продолжающегося воздействия табачного дыма, являющегося независимым фактором РНИ основного заболевания.

Таким образом, выборка сократилась до 125 человек: первая группа — 72 пациента с низким РНИ основного заболевания, вторая — 53 пациента с высоким РНИ. Эффективность использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» у пациентов, продолжающих курить традиционные сигареты, оценивалась отдельно.

Для демонстрации возможностей использования программы приводим клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная К., 55 лет. Диагноз: ХОБЛ, GOLD 3 (тяжелая бронхиальная обструкция), бронхитический фенотип, клиническая группа E (mMRS — 3, CAT — 26, 3 обострения в год), вне обострения. Осложнения: дыхательная недостаточность II-III. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) 2. Артериальная гипертензия, 2-я стадия, 3-я степень тяжести, группа риска 3. Хроническая сердечная недостаточность IIА, ФК 2. Ожирение I степени. Сахарный диабет 2-го типа.

Анамнез: считает себя больной 15 лет, частота обострений за последний год — 3 раза, из них с госпитализацией — 1 раз. Отказ от курения традиционных сигарет, переход на альтернативные способы доставки никотина в течение последних 6 месяцев.

При обращении: жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой слизисто-гнойного характера, приступы учащенного сердцебиения, боли в грудной клетке, связанные с физической нагрузкой.

При осмотре: рост — 1,71 м, вес — 92 кг, ИМТ — 31,7 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, слабо выраженный цианоз. Частота дыхательных движений — 19 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над легкими — коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, сухие рассеянные хрипы над всей поверхностью легких, усиливающиеся при форсированном выдохе. ЧСС — 101 в мин. Артериальное давление — 160/90 мм рт. ст.

Размеры печени по Курлову — 12 × 10 × 9 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Пастозность нижних конечностей.

Для введения информации в программу прогнозирования помимо оценки анамнеза и физикальных данных были выполнены лабораторные и инструментальные исследования с разделением на 10 кластеров: общие данные, функция внешнего дыхания, клиническая характеристика основного заболевания, результаты спиральной компьютерной томографии высокого разрешения (СКТ ВР), показатели общего и биохимического анализа крови, мокроты, маркеры атеросклероза, данные электро- и эхокардиографии, сопутствующие заболевания (рис. 1).

Результаты проведенного исследования. Лодыжечно-плечевой индекс — 0,6. Тест шестиминутной ходьбы: 6MWD — 378 м. Спирометрия: ОФВ₁ — 42% от должного, ФЖЕЛ — 61% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 59% от должного, максимальная объемная скорость воздуха при выдохе 25% от ФЖЕЛ (МОС25) — 24% от должного, при выдохе 50% от ФЖЕЛ (МОС50) — 19%, при выдохе 75% от ФЖЕЛ (МОС75) — 19%.

СКТ ВР: пневмофиброз, признаки бронхита, единичные буллы в верхней доле левого легкого.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий: ТИМ — 1,0. Стеноз общей сонной артерии — 30%.

УЗИ сердца: систолическое давление в легочной артерии — 25 мм рт. ст., толщина стенки правого желудочка — 5,0 мм, Е/А — 0,80, левого предсердия — 41 мм, фракция выброса левого желудочка (67%).

Холтеровский мониторинг электрокардиограммы: ритм синусовый, мах — 146, min — 46. Цветовой показатель крови — 1,52. Средняя ЧСС днем — 89 уд./мин, ночью — 87 уд./мин. Пауз более 2000 мсек не выявлено. Нарушений атриовентрикулярной проводимости не выявлено. Интервал PQ — 121-200 мсек. QT при max ЧСС — 315 мсек, при min ЧСС — 410 мсек. Эктопическая активность: наджелудочковая экстрасистолия — 10 120 в сутки, желудочковая экстрасистолия — 599, экстрасистолы по смешанному типу — 4. Стандартное отклонение NN интервалов (SDNN) — 43.

Общий анализ крови: эритроциты — $3,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 100 г/л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9$ /л, эозинофильные — 5%, палочкоядерные — 5%, сегментоядерные — 50%, лимфоциты — 37%, моноциты — 3%, тромбоциты — 257×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов — 5 мм/час (рис. 2). Биохимический анализ крови: глюкоза — 7,2 ммоль/л, холестерин общий — 7,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности — 3,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,45 ммоль/л, триглицериды — 2,0 ммоль/л (рис. 2), С-реактивный белок — 6,0 г/л, фибриноген — 6,3 г/л. Клинический анализ мокроты: характер — слизисто-гнойный, консистенция — вязкая, цвет — серый, лейкоциты — 30 в поле зрения, эозинофилы — 3 в поле зрения.

Проводимая лекарственная терапия (за последний год): тиотропия бромид — 18 мкг 1 раз в сутки, будесонид + формотерола фумарат (160 + 9 мкг) — по 1 вдоху 2 раза в день, фенотерола гидробромид + ипратропия бромид (50 + 20 мкг) — по потребности. Терапия сопутствующей патологии: периндоприл + амлодипин (5 + 5 мг) 1 раз в сутки, Верошпирон — 25 мг 1 раз в сутки; Глюкофаж — 1500 мг в сутки.

При использовании прогностической программы с учетом клинического фенотипа заболевания и индивидуальных особенностей течения основного заболевания был получен результат: вероятность риска неблагоприятного исхода основ-

Рис. 1. Пример ввода данных в «Программу прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» [составлено автором] / Example of data input into the "Program for predicting adverse outcome, development of cardiovascular complications and effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" [compiled by the author]

Рис. 2. Пример расчета риска неблагоприятного исхода основного заболевания у пациента с ХОБЛ при использовании «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» [составлено автором] / Example of calculation of the risk of adverse outcome of the main disease in a patient with COPD using the "Program for prediction of adverse outcome, development of cardiovascular complications and effectiveness of rehabilitation measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CardioRisk)" [compiled by the author]

ного заболевания у пациентки составила 100%, вероятность риска развития сердечно-сосудистых осложнений — 100%, предполагаемая эффективность амбулаторного этапа медицинской реабилитации — 100% (рис. 2).

После расчета прогностических значений осуществлялось динамическое наблюдение всех исследуемых пациентов ($n = 125$) для оценки предполагаемой эффективности используемой программы.

Анализ функционального состояния легких в результате динамического 12-месячного наблюдения показал отсутствие статистически значимой динамики основных показателей в обеих исследуемых группах (табл. 1).

Анализ выраженности клинических проявлений показал, что в группе динамического наблюдения пациентов со средней степенью выраженности бронхиальной обструкции и низким риском неблагоприятного исхода основного заболевания (1а подгруппа) отмечалась статистически значимая положительная динамика следующих показателей (табл. 2): степень выраженности кашля снизилась на 4,07% ($p = 0,007$), отделения мокроты — на 4,72% ($p = 0,024$). Положительные изменения степени выраженности одышки и чувства стеснения в груди были статистически незначимы в 1а и 1в подгруппах. Количество обострений за период динамического наблюдения в первой группе снизилось на 16,08% ($p = 0,05$; $p = 0,02$), индекс BODE — на 9,3% ($p = 0,003$; $p = 0,04$) в подгруппах 1а и 1в соответственно, переносимость физической нагрузки увеличилась на 3,7% ($p = 0,007$) у пациентов со средней степенью выраженности бронхиальной обструкции.

Во второй группе динамического наблюдения пациентов с предполагаемым высоким риском неблагоприятного исхода основного заболевания (табл. 3) было выявлено статистиче-

ски значимое увеличение степени выраженности одышки на 11,3% ($p = 0,04$), кашля — на 14,9% ($p = 0,022$), отделения мокроты — на 27,55% ($p = 0,001$) во 2в подгруппе. При этом достоверно увеличилось количество обострений в течение года — на 12,1% и 8,68% ($p = 0,031$; $p = 0,030$) в подгруппах 2а и 2в соответственно, увеличился индекс BODE на 15,19% ($p = 0,045$) в подгруппе 2в, что свидетельствовало об ухудшении прогноза выживаемости.

Стоит обратить внимание на тот факт, что у продолжающих курить традиционные сигареты с низким риском развития неблагоприятного исхода основного заболевания при оценке эффективности использования программы прогнозирования в ходе динамического наблюдения отмечалась отрицательная динамика по всем оцениваемым показателям, однако она была статистически незначимой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученная в настоящем исследовании точность прогнозирования риска неблагоприятного исхода основного заболевания в целом являлась сопоставимой с данными других авторов при построении прогностических моделей методом искусственных нейронных сетей в отношении других нозологий. Так, С. А. Cheng и соавт. [18], используя нейронную сеть для оценки исхода ишемического инсульта, получили точность 79–95%. К сходным цифрам пришли С. С. Chung и соавт. [19] при разработке нейронной сети для прогнозирования риска развития внутримозгового кровоизлияния и летального исхода у пациентов с инсультом, получающих активатор плазминогена: точность составила 91–95%, а нейронная сеть для прогнозирования исхода инсульта обеспечила точность около 80%.

Таблица 1. **Динамика функционального состояния легких в результате динамического наблюдения в группах пациентов с высоким и низким риском развития неблагоприятного исхода [составлено автором] / Dynamics of lung functional status as a result of dynamic follow-up in groups of patients with high and low risk of unfavorable outcome [table compiled by the authors]**

Показатели	1-я группа (n = 72)			2-я группа (n = 53)		
	Исходно	Через 12 месяцев	p	Исходно	Через 12 месяцев	p
ФЖЕЛ, %	62,62 ± 1,86	67,25 ± 3,12	0,433	50,74 ± 2,90	52,29 ± 2,57	0,593
ОФВ ₁ , %	52,79 ± 2,32	52,54 ± 3,78	0,706	37,93 ± 3,85	38,56 ± 4,37	0,500
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	58,50 ± 3,43	61,50 ± 2,83	0,402	51,45 ± 3,70	58,08 ± 4,58	0,214
МОС25, %	46,97 ± 1,95	47,40 ± 2,76	0,925	25,99 ± 0,57	27,09 ± ±0,64	0,081
МОС50, %	40,43 ± 2,10	45,09 ± 2,09	0,221	22,70 ± 0,89	23,87 ± 1,01	0,109
МОС75, %	36,51 ± 2,24	37,10 ± 2,18	0,085	17,00 ± 0,67	17,87 ± 0,94	0,106
ПОС, %	50,89 ± 0,61	51,56 ± 0,43	0,727	42,53 ± 0,61	43,36 ± 0,72	0,314
SpO ₂ , %	92,62 ± 0,11	92,64 ± 0,10	0,810	90,93 ± 0,09	90,92 ± 0,10	0,910

Примечание. ПОС — пиковая объемная скорость, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 2. **Динамика клинических проявлений, количества обострений, переносимости физической нагрузки и индекса BODE в группе с низким риском неблагоприятного исхода основного заболевания [составлено автором] / Dynamics of clinical manifestations, number of exacerbations, exercise tolerance and BODE index in the group with low risk of unfavorable outcome of the underlying disease [table compiled by the author]**

Показатели	Степень бронхиальной обструкции у пациентов с низким риском неблагоприятного исхода основного заболевания					
	50% ≤ ОФВ ₁ < 80% 1а подгруппа (n = 40)			30% ≤ ОФВ ₁ < 50% 1в подгруппа (n = 32)		
	Исходно	Через 12 мес	p	Исходно	Через 12 мес	p
Степень выраженности одышки по mMRC, баллы	1,91 ± 0,7	1,93 ± 0,56	0,829	2,28 ± 0,54	2,13 ± 0,44	0,058
Переносимость физической нагрузки по шкале Борга, баллы	2,43 ± 0,69	2,34 ± 0,61	0,007	2,69 ± 0,67	2,61 ± 0,53	0,252
Выраженность кашля (шкала CAT), баллы	2,21 ± 0,76	2,12 ± 0,69	0,001	2,36 ± 0,77	2,38 ± 0,69	0,568
Выраженность отделения мокроты (шкала CAT), баллы	1,27 ± 0,71	1,21 ± 0,66	0,024	1,48 ± 0,60	1,53 ± 0,55	0,102
Выраженность чувства стеснения в груди (шкала CAT), баллы	1,37 ± 0,69	1,41 ± 0,70	0,083	1,58 ± 0,67	1,48 ± 0,57	0,083
Количество обострений	1,43 ± 0,87	1,2 ± 0,72	0,050	1,75 ± 0,67	1,59 ± 0,56	0,022
Индекс BODE, баллы	2,15 ± 0,58	1,95 ± 0,39	0,003	2,22 ± 0,42	2,09 ± 0,59	0,04

Примечание. mMRC (Medical Research Council Scale) — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки, BODE — индекс прогнозирования смертности от ХОБЛ, CAT — шкала оценки влияния клинических проявлений на качество жизни пациентов с ХОБЛ.

На сегодняшний день отсутствуют данные об использовании искусственных нейронных сетей для прогнозирования неблагоприятного исхода основного заболевания и внедрении соответствующих прогностических моделей для управления рисками у пациентов с ХОБЛ на этапе амбулаторного ведения. «Программа прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)», разработанная при использовании метода искусственных нейронных сетей, внедрена в работу ГБУ РО «Городская поликлиника № 4» и «Городская поликлиника № 1» в Ростове-на-Дону.

Следует отметить, что использование традиционных сигарет пациентами с ХОБЛ ведет к прогрессивному увеличению выраженности респираторных симптомов и отрицательно влияет на выживаемость. Одобренные в настоящее время

методы прекращения курения не всегда эффективны для долгосрочного отказа от курения. При никотинзаместительной терапии менее 7% пациентов воздерживаются от длительного периодического употребления традиционных сигарет, при приеме пероральных препаратов менее 20% бросают курить в течение одного года [8-12]. Пациентам со сложностями в отказе от курения на этапе диспансерного ведения должны быть предложены разные программы соответствующего профиля, в том числе с использованием стратегии снижения вреда от табака [13-17].

Метаанализ десяти рандомизированных клинических исследований при участии 1766 человек показал, что у использовавших альтернативные способы доставки никотина в качестве промежуточного этапа в отказе от курения традиционных сигарет наблюдалась положительная динамика показателей 12 биомаркеров выраженности оксидативного стресса, воспаления, дисфункции эндотелия,

Таблица 3. **Динамика клинических проявлений, количества обострений, переносимости физической нагрузки и индекса BODE во второй группе [составлено автором] / Dynamics of clinical manifestations, number of exacerbations, exercise tolerance and BODE index in the second group [table compiled by the author]**

Показатели	Степень выраженности бронхиальной обструкции в группе пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода основного заболевания					
	50% ≤ ОФВ ₁ < 80% 2а подгруппа (n = 26)			30% ≤ ОФВ ₁ < 50% 2в подгруппа (n = 27)		
	Исходно	Через 12 мес	p	Исходно	Через 12 мес	p
Степень выраженности одышки по mMRC, баллы	2,07 ± 0,62	2,15 ± 0,61	0,322	2,38 ± 0,63	2,65 ± 0,79	0,004
Переносимость физической нагрузки по шкале Борга, баллы	2,57 ± 0,68	2,54 ± 0,64	0,158	2,92 ± 0,65	3,15 ± 0,63	<0,001
Выраженность кашля (шкала CAT), баллы	2,23 ± 0,65	2,42 ± 0,5	0,169	2,41 ± 0,5	2,77 ± 0,89	0,022
Выраженность отделения мокроты (шкала CAT), баллы	2,65 ± 0,74	3,38 ± 0,85	0,001	2,81 ± 0,78	2,88 ± 0,75	0,161
Выраженность чувства стеснения в груди (шкала CAT), баллы	2,08 ± 0,56	2,11 ± 0,52	0,663	2,26 ± 0,53	2,33 ± 0,55	0,161
Количество обострений	2,23 ± 0,86	2,5 ± 0,64	0,031	2,65 ± 0,4	2,88 ± 0,71	0,030
Индекс BODE, баллы	2,57 ± 0,76	2,92 ± 1,05	0,083	2,7 ± 0,82	3,11 ± 1,05	0,045

клинико-функционального состояния бронхолегочной системы и других по сравнению с изменениями у продолжающих использовать традиционные сигареты. Более того, динамика восьми из 12 биомаркеров была статистически значима [20, 21].

Таким образом, обязательным компонентом ведения больных на амбулаторном этапе должно быть использование программ отказа от курения, причем они должны быть легкодоступными для всех курильщиков, в том числе с высокой степенью зависимости и низкой мотивацией, и включать вариант использования альтернативных способов доставки никотина в качестве промежуточного этапа в отказе от курения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана эффективность использования «Программы прогнозирования неблагоприятного исхода, развития сердечно-сосудистых осложнений и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких (CardioRisk)» (свидетельство о государственной регистрации № RU2023666935, дата регистрации — 08.08.2023 г.) для управления рисками прогрессирования ХОБЛ на амбулаторном этапе с учетом клинического фенотипа и особенностей течения заболевания. Программа решает задачу оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ при оказании первичной медицинской помощи, позволяя проводить комплексную оценку индивидуального суммарного риска неблагоприятного исхода основного заболевания. Полученные данные необходимо учитывать при формировании персональной программы реабилитации пациентов с обязательной модификацией образа жизни (отказ от курения и использование альтернативных методик доставки никотина). **ЛВ**

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Financing. The study was conducted within the framework of the research work of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Respect for the rights of patients and the rules of bioethics. The study was approved by the Local Committee of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Литература/References

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 REPORT). Available from: www.goldcopd.org. Accessed March 31, 2021.
2. Fang L., Gao P., Bao H., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (6): 421-430. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30103-6.
3. Rehman A. U., Hassali M. A. A., Muhammad S. A., et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019; 1-12. DOI: 10.1080/14737167.2020.1678385.
4. Tsiligianni I., Kocks J. W. H. Daytime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020; 30 (1): 1-9. DOI: 10.1038/s41533-020-0163-5.

5. Jen R., Rennard S. I., Sin D. D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 587-595. DOI: 10.2147/COPD.S32765.
6. Таятутина Т. В., Багмет А. Д., Лысенко А. В. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных пожилого возраста в Ростовской области. *Успехи геронтологии.* 2021; 34 (1): 84-89. DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.011.
Tayutina T. V., Bagmet A. D., Lysenko A. V., et al. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients in the Rostov region. *Uspechi gerontologii.* 2021; 34 (1): 84-89. (In Russ). DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.011.
7. Таятутина Т. В. Комплексный подход к реализации этапов легочной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: значение модификации образа жизни. *Клиницист.* 2023; 17 (1): 28-38. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K689.
Tayutina T. V. An integrated approach to the realization of stages of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of lifestyle modification. *Klinitsist.* 2023; 17 (1): 28-38 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K689.
8. Polosa R., Campagna D., Caponnetto P. What to advise to respiratory patients intending to use electronic cigarettes. *Discov Med.* 2015; 20 (109): 155-161. PMID: 26463097.
9. Rabinovich R. A., Louvaris Z., Raste Y., et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013; 42 (5): 1205-1215. DOI: 10.1183/09031936.00134312.
10. Santos C., Santos J., Morais L., et al. Pulmonary rehabilitation in COPD: Effects of two aerobic exercise intensity in patient centered outcomes – a randomized study (Abstract). *Chest.* 2011; 140 (4 Suppl): 853A. DOI: 10.1378/chest.1119544.
11. Farsalinos K. E., Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5 (2): 67-86. DOI: 10.1177/2042098614524430.
12. Farsalinos K. E., Romagna G., Tsiapras D., et al. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19000 consumers. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (4): 4356-4373. DOI: 10.3390/ijerph110404356.
13. Sutherland E. R., Crapo J. D., Bowler R. P. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2006; 3 (4): 195-202. DOI: 10.1080/15412550600977361.
14. Polosa R., Morjaria J., Prosperini U., et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Intern Emerg Med.* 2021; 16 (3): 687-696. DOI: 10.1007/s11739-021-02674-3.
15. Steer J., Gibson J., Bourke S. C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67 (11): 970-976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
16. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957-963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
17. Vestbo J., Hurd S. S., Agust A. G., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (4): 347-365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
18. Chen M., Li H., Fan H., et al. ConCeptCNN: A novel multi-filter convolutional neural network for the prediction of neurodevelopmental disorders using brain connectome. *Med. Physics.* 2022; 49 (5): 3171-3184. DOI: 10.1002/mp.15545.
19. Chung C. C., Chan L., Bamodu O. A., Hong C. T., Chiu H. W. Artificial neural network-based prediction of postthrombolysis intracerebral hemorrhage and death. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20501. DOI: 10.1038/s41598-020-77546-5. PMID: 33239681; PMCID: PMC7689530.
20. Morjaria J. B., Campagna D., Grazia C., Renee O'Leary, Riccardo Polosa. Health impact of e-cigarettes and heated tobacco products in chronic obstructive pulmonary disease: current and emerging evidence. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2022; 16: 11-12, 1213-1226. DOI: 10.1080/17476348.2023.2167716.
21. Sharman A., Yermakova I., Erenchina E., Tyulebekova G., Bekzhanova A. Respiratory Function and Physical Capacity in Combustible Cigarettes and Heated Tobacco Products Users: a Two-Year Follow-Up Cohort Study. *Global Journal of Respiratory Care.* 2021; 7: 27-34. DOI: <https://doi.org/10.12974/2312-5470.2021.07.05>.

Сведения об авторе:

Таятутина Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, tarus76@mail.ru

Information about the author:

Tatyana V. Tayutina, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with a course of outpatient therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-na-Donu, 344022, Russia, tarus76@mail.ru

Поступила/Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 19.03.2024

Принята в печать/Accepted 21.03.2024

Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, v_akhmedov@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире с глобальной распространенностью 32,4%. В настоящее время ведется активный поиск новых терапевтических возможностей ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Вместе с тем идет процесс переосмысления действия известных препаратов, в частности урсодезоксихолевой кислоты, с позиций новых точек терапевтического применения и метаболических эффектов данного препарата. Урсодезоксихолевая кислота является естественной гидрофильной нецитотоксичной желчной кислотой, которая присутствует в норме в составе желчи, занимая 3-5% пула желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота представляет собой препарат с множественными терапевтическими эффектами, который активно применяется в лечении неалкогольной жировой болезни печени. В представленной статье делается акцент на влияние урсодезоксихолевой кислоты на показатели липидного, углеводного обмена, инсулинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Отдельное внимание занимает влияние урсодезоксихолевой кислоты на состояние кишечной микробиоты и поддержание целостности кишечного барьера как фактора прогрессии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени.

Результаты. Данные современной литературы убедительно показывают, что наиболее исследованным, доступным в клинической практике и целесообразным подходом к лечению неалкогольной жировой болезни печени является применение урсодезоксихолевой кислоты. Отмечены доказательные преимущества оригинального препарата урсодезоксихолевой кислоты в коррекции метаболических нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метаболические нарушения.

Для цитирования: Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 71-76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>

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

Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, v_akhmedov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Abstract

Background. Nonalcoholic fatty liver disease is by far the most common chronic liver disease worldwide with a global prevalence of 32.4%. Currently, there is an active search for new therapeutic options for the management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. At the same time, there is a process of rethinking the effect of known drugs, in particular ursodeoxycholic acid, from the perspective of new points of therapeutic application, including the metabolic effects of this drug. Ursodeoxycholic acid is a naturally occurring hydrophilic non-cytotoxic bile acid that is present normally in bile, occupying 3-5% of the bile acid pool. Ursodeoxycholic acid is currently a drug with multiple therapeutic effects, which is actively used in the treatment of one non-alcoholic fatty liver disease. The article focuses on the effect of ursodeoxycholic acid on lipid, carbohydrate metabolism, and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Special attention is paid to the effect of ursodeoxycholic acid on the state of the intestinal microbiota and the maintenance of the integrity of the intestinal barrier as a factor in the progression of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease.

Results. The data of modern literature convincingly show that the most researched, available in clinical practice and reasonable approach to the treatment of nonalcoholic fatty liver disease is the use of ursodeoxycholic acid. The evidence-based advantages of the original ursodeoxycholic acid drug in the correction of metabolic disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease have been noted.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic disorders.

For citation: Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 71-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>

Conflict of interests. Not declared.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является хорошо известным мультимодальным препаратом, обладающим свойством растворения холестериновых камней, стабилизации клеточных мембран, защиты митохондрий, снижения токсичности желчных солей [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире с глобальной распространенностью 32,4% [1]. В настоящее время осуществляется активный поиск новых терапевтических возможностей ведения пациентов с НАЖБП. Вместе с тем идет процесс переосмысления действия известных препаратов, в частности УДХК, с позиций новых точек терапевтического применения, в том числе с позиций метаболических эффектов данного препарата.

Результаты экспериментальных исследований на животных показали, что назначение УДХК сопровождалось улучшением при стеатозе печени и воспалении [2]. Это улучшение было частично связано с ингибированием УДХК пути miR-34a/SIRT1/p53 [3]. Также было показано, что УДХК частично восстанавливает кишечную микробиоту (КМ) и целостность кишечного барьера, уменьшая тем самым воспаление в печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) [4]. Более того, УДХК значительно нормализует ферменты печени в течение первых 3 месяцев лечения, улучшает липидный профиль и уменьшает стеатоз печени независимо от потери веса, а также положительно влияет на толщину комплекса «интима — медиа» сонных артерий и уменьшает 10-летний риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после 6 месяцев лечения [5].

В недавно проведенном проспективном когортном сравнительном исследовании оценивалось влияние УДХК

(Урсофальк®) на степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с НАЖБП. По результатам исследования авторами была отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе работы было достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) у принимающих Урсофальк®, а кроме того, включение этого препарата в комплексную сахароснижающую терапию давало дополнительное улучшение показателей углеводного обмена [6]. Полученные показатели в ходе исследования демонстрировали также положительное влияние УДХК на снижение массы тела и в отношении липидного профиля, следовательно, помимо уменьшения степени стеатоза печени, достигались дополнительные метаболические эффекты на

показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП (рис. 1) [6].

Как известно, частота формирования тяжелых сосудистых катастроф, в частности инсульта, возрастает у пациентов с ожирением и НАЖБП [7]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании было показано, что ишемический инсульт (ИИ) вызывает дисбаланс КМ. При этом назначение экспериментальным животным УДХК сопровождалось улучшением состава КМ, что в свою очередь сопровождалось уменьшением площади инфаркта и улучшением неврологических и когнитивных функций у мышей в сочетании с ингибированием связанных с NLRP3 провоспалительных цитокинов через путь TGR5/РКА [8]. Таким образом, для УДХК открывается еще один важный метаболический механизм, опосредованный КМ и играющий важную роль в ослаблении воспалительных

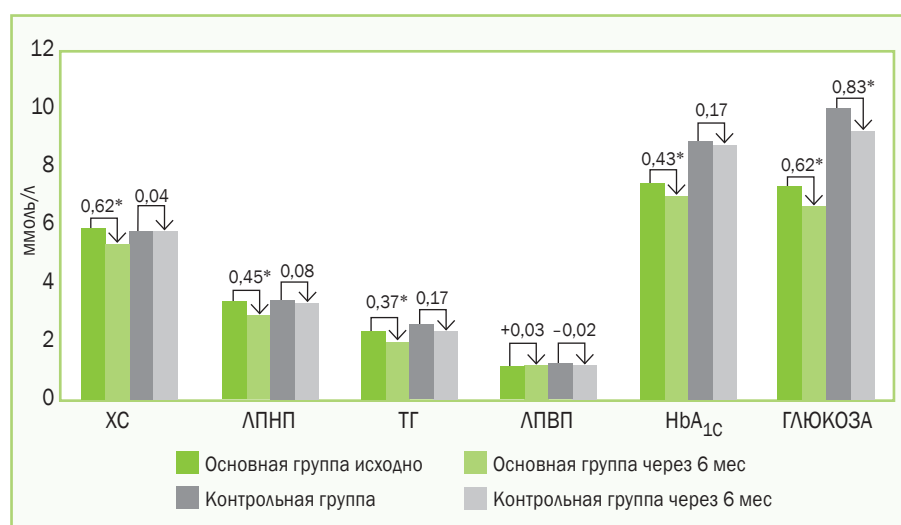


Рис. 1. Динамика липидного — холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — и углеводного (гликированный гемоглобин, глюкоза) обмена на фоне терапии препаратом Урсофальк [6] / Dynamics of lipid (cholesterol (CH), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL)) and carbohydrate (glycated hemoglobin, glucose) metabolism on therapy with Ursodiol [6]

реакций, что может быть многообещающей терапевтической мишенью при ИИ в недалеком будущем [8].

Диета с высоким содержанием жиров и дефицит гена лептина (ob/ob ob) значительно нарушают ритмичность чувствительности к инсулину и уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови. Профилирование желчных кислот выявило заметные колебания суточного ритма действия УДХК у худых мышей, сопровождающиеся колебаниями чувствительности к инсулину, в то время как у мышей с ожирением они отсутствовали. Вышеупомянутые колебания суточного ритма были в значительной степени десинхронизированы истощением КМ, что свидетельствует о ее незаменимой роли в суточной регуляции чувствительности к инсулину и метаболизма желчных кислот. Последовательное секвенирование 16S рРНК показало, что бактерии, ассоциированные с УДХК, демонстрируют колебания суточного ритма, которые параллельны колебаниям чувствительности к инсулину [9]. Данное исследование предоставляет убедительные доказательства связи между суточным ритмом чувствительности к инсулину и осью «КМ — желчные кислоты», при этом показано вредное воздействие ожирения на микробиом кишечника и метаболизм желчных кислот как в модели генетического ожирения, так и в модели ожирения, вызванного диетой [9].

В настоящее время уделяется большое внимание провоспалительным цитокинам в патогенезе НАЖБП. В исследованиях на животных была показана эффективность УДХК в снижении уровня провоспалительных цитокинов, в то время как клинические испытания показали некоторое влияние УДХК на стеатоз печени, а комбинация УДХК с витамином Е улучшала гистологию у пациентов с НАСГ за счет повышения уровня адипонектина и снижения гепатоцеллюлярного апоптоза, но без влияния на циркулирующий фактор некроза опухоли альфа и другие медиаторы воспаления [10].

В последние годы увеличивается количество бариатрических операций у пациентов с ожирением. Влияние УДХК на печеночные ферменты, гликированный гемоглобин A_{1c} (HbA_{1c})

липиды и маркеры воспаления изучалось в недавно проведенном исследовании UPGRADE (плацебо-контролируемом, двойном слепом), в котором пациенты были рандомизированы на группу принимающих УДХК в дозе 900 мг ежедневно или таблетки плацебо в течение 6 месяцев после бариатрической операции. Изменение уровня печеночных ферментов, HbA_{1c}, липидов и маркеров воспаления после операции сравнивали в группах УДХК и плацебо с последующим послеоперационным сравнением поперечных сечений. При оценке результатов было отмечено, что лечение УДХК приводило к более высокому, но клинически не значимому повышению уровня щелочной фосфатазы у пациентов через 6 месяцев после бариатрической операции, при этом других изменений метаболических или воспалительных маркеров не наблюдалось [11]. Следовательно, в когорте пациентов после бариатрической операции, за исключением уменьшения риска образования конкрементов в желчном пузыре, УДХК не оказывала значимых метаболических улучшений [11].

Для более углубленного понимания метаболических эффектов УДХК в экспериментальном исследовании проводилось сравнение фармакологических свойств двух желчных кислот — УДХК и ее производного норУДХК в модели НАЖБП/НАСГ, вызванной кормлением мышей западной диетой в течение 12 недель. Результаты этих исследований показали, что как УДХК, так и норУДХК защищали от развития стеатоза и фиброза, но не уменьшали увеличение размеров гепатоцитов [12]. Оба средства снижали липогенез в печени и улучшали чувствительность к инсулину и передачу сигналов адипоцитами, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия адипонектина. УДХК оказывала действие как слабый агонист GPR116, в то время как норУДХК не оказывала никакого влияния как на GPR116, так и на FXR [12]. В совокупности эти данные подчеркивают потенциальную роль УДХК и норУДХК в лечении НАЖБП, хотя эти полезные эффекты поддерживаются различными механизмами.

В настоящее время накапливается все больше данных об улучшении метаболических показателей пациентов с НАЖБП как при монотерапии

УДХК, так и при включении УДХК в состав комбинированной терапии. При оценке эффективности влияния предложенной терапии, которая включала рекомендации по питанию, физической активности и лечению розувастатином, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и УДХК, на показатели липидного профиля у пациентов с НАЖБП и предиабетом было показано, что после 12 месяцев предлагаемого лечения произошло статистически значимое улучшение показателей липидного профиля у пациентов с предиабетом и НАЖБП. Более того, не было выявлено достоверной разницы между средними значениями ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности в группе практически здоровых лиц и пролеченных пациентов [13].

Следовательно, включение УДХК в схему, предполагающую рекомендации по питанию, физической активности и лечению розувастатином, омега-3 ПНЖК, сопровождается значительным улучшением липидного обмена у пациентов с предиабетом и НАЖБП.

Для понимания благоприятного влияния УДХК на стеатоз печени было проведено экспериментальное исследование. Учитывая роль нарушения регуляции аутофагии и апоптоза в патогенезе НАЖБП и фармакологические эффекты УДХК на модуляцию аутофагии и апоптоза, в данной работе исследовалось, оказывает ли УДХК терапевтический эффект на НАЖБП и механизм модуляции аутофагии и апоптоза [14]. При этом было показано, что УДХК оказывала явно благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК). УДХК ингибировала апоптоз и улучшала аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Беклин-1 и Bcl-2/Bax. Следовательно, УДХК оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП, что объясняется ингибированием апоптоза и индукцией аутофагии путем воздействия на комплекс Bcl-2/Беклин-1 и взаимодействием с комплексом Bcl-2/Bax посредством активации АМРК. Это подтвердило тот факт, что УДХК может быть многообещающей терапевтической мишенью при НАЖБП [14].

Метаболические эффекты УДХК могут быть усилены при одновременном

назначении с куркумином. В экспериментальном исследовании на животных было показано, что совместное применение куркумина и УДХК сопровождалось восстановлением показателей ТГ и ХС ЛПВП в сыворотке крови, однако не оказывало влияния на ХС ЛПНП. Также данная комбинированная терапия ассоциировалась с повышением антиоксидантной защиты, что было доказано по повышению уровня супероксид-дисмутазы и снижению уровня малонового диальдегида [15].

Благоприятное влияние УДХК на показатели липидного профиля было подтверждено и у людей, о чем наглядно говорят результаты метаанализа. Метаанализ 20 групп лечения выявил значительное снижение ОХС после лечения УДХК (размер средневзвешенной разницы: $-13,85$ мг/дл; 95% ДИ $-21,45$, $-6,25$, $p < 0,001$). Тем не менее уровни ХС ЛПНП (размер средневзвешенной разницы: $-6,66$ мг/дл; 95% ДИ $-13,99$, $0,67$, $p = 0,075$), ТГ (размер средневзвешенной разницы: $-1,42$ мг/дл; 95% ДИ $-7,51$, $4,67$, $p = 0,648$) и ХС ЛПВП (размер средневзвешенной разницы: $-0,18$ мг/дл; 95% ДИ $-5,23$, $4,87$, $p = 0,944$) существенно не изменялись при назначении УДХК. Наилучшие результаты были достигнуты в подгруппе пациентов с первичным билиарным циррозом, у которых УДХК статистически значимо снижала уровень ОХС (размер средневзвешенной разницы: $-29,86$ мг/дл; 95% ДИ $-47,39$, $-12,33$, $p = 0,001$) и ХС ЛПНП (размер средневзвешенной разницы: $-37,27$ мг/дл; 95% ДИ $-54,16$, $-20,38$, $p < 0,001$) без значимого влияния на уровень ТГ и ХС ЛПВП [16].

В клеточной модели НАЖБП, созданной с использованием клеток LO2, индуцированных с помощью олеиновой кислоты, накопление липидов было очевидным. УДХК значительно ингибировала накопление липидов при различных концентрациях (особенно 2 ммоль/л) и снижала способность клеток к росту в разные моменты времени. Биохимические параметры, такие как АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансфераза, также значительно улучшались на фоне приема УДХК. Применение УДХК явно подавляло активацию АКТ, mTOR и CRTC2 и экспрессию pSREBP-1 в клетках LO2, индуцированных олеиновой кислотой. Результаты

данного исследования демонстрируют влияние УДХК на улучшение состояния при НАЖБП, так как УДХК ослабляла стеатоз печени, вызванный олеиновой кислотой, главным образом за счет регуляции передачи сигнала АКТ/mTOR/SREBP-1 [17].

Более глубокое понимание метаболических эффектов УДХК было получено в другом экспериментальном исследовании. При проведении оценки механизмов действия УДХК при связанных с ожирением митохондриальной дисфункции печени и воспалении жировой ткани, индуцированном макрофагами, у мышей с ожирением было показано, что УДХК значительно уменьшала количество липидных капель, свободных жирных кислот и ТГ, улучшая функцию митохондрий и усиливая потемнение белой жировой ткани у мышей ob/ob ob [18]. Данные результаты были связаны с повышенными энергетическими затратами печени, биогенезом митохондрий и включением метаболизма желчных кислот (мРНК Abca1, Abcg1 и BSEP, FGFR4 и белок TGR5). Кроме того, УДХК подавляла фосфорилирование NF- κ B и STAT3 путем регуляции экспрессии сигналов SOCS1 и SOCS3. Эти изменения сопровождалось снижением ангиогенеза, о чем свидетельствует снижение экспрессии VEGF, VCAM и TGF- β RII. Важно отметить, что УДХК оказалась одинаково эффективна в снижении ожирения во всем организме. Это связано со снижением экспрессии в жировой ткани макрофагальной инфильтрации (CD11b, CD163 и CD206) и маркеров липогенной способности (липофусцин, SREBP-1 и CD36). Кроме того, УДХК значительно усиливала потемнение жировой ткани в ассоциации с усилением передачи в ней сигналов SIRT1-PGC1- α . Данные экспериментальные результаты позволяют предположить, что многоцелевая терапия модулирует потоки биосинтеза глюкозы и липидов, воспалительную реакцию, ангиогенез и дифференцировку макрофагов, что открывает перспективы УДХК как нового терапевтического средства не только при НАЖБП, но и при ожирении в целом [18].

Помимо позитивного влияния на показатели липидного спектра крови УДХК воздействовала и на показатели углеводного обмена. Метаанализ семи

исследований, включающих восемь групп лечения, выявил значительное снижение уровня глюкозы натощак после терапии УДХК (размер средневзвешенной разницы: $-3,30$ мг/дл; 95% ДИ $-6,36$, $-0,24$, $p = 0,034$; I2 = 28,95%). Кроме того, метаанализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации HbA_{1c} (размер средневзвешенной разницы: $-0,41$ мг/дл; 95% ДИ $-0,81$, $-0,01$, $p = 0,042$; I2 = 0%). Еще один метаанализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме крови (размер средневзвешенной разницы: $-1,50$ мг/дл; 95% ДИ $-2,81$, $-0,19$, $p = 0,025$; I2 = 67,90%), однако незначительный эффект был отмечен на индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (размер средневзвешенной разницы: $-0,20$ мг/дл; 95% ДИ $-0,42$, $0,01$, $p = 0,057$; I2 = 85,34%) [19]. Результаты данного метаанализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, HbA_{1c} и инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии на гомеостаз глюкозы. Дополнительное метаболическое преимущество от назначения УДХК отмечено при СД. Результаты экспериментального исследования показали, что применение УДХК снижало частоту развития диабетической катаракты за счет поддержания антиоксидантного статуса, снижения стресса эндоплазматического ретикулума и подавления структурных изменений растворимых белков хрусталика [20].

В последние годы в механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП уделяется внимание нарушениям КМ [21]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании изучались динамические изменения КМ на различных стадиях НАЖБП и определялось, может ли УДХК улучшить гистопатологические особенности печени у мышей с НАСГ, вызванным диетой с высоким содержанием жиров и холестерина. Как было показано, мыши с НАСГ имели значительно более высокое содержание *Fecalibaculum*, *Coriobacteriaceae*_UCG-002 и *Enterorhabdus* и более низкое содержание *norank_f_Muribaculaceae*, *Bacteroides* и *Alistipes*, которые были частично восстановлены обработкой УДХК [22]. Лечение УДХК также значительно ослабляло воспаление в печени у мышей с НАСГ и частично восстанавли-

ливалось дисбактериоз КМ, а также повышалось экспрессию белков плотного соединения клаудина-1 и зонулина (ZO-1) в кишечнике. Это позволило сделать вывод о том, что УДХК (120 мг/кг) оказывала влияние на частичное восстановление КМ и восстановление целостности кишечного барьера, что сопровождалось ослаблением воспаления в печени на мышинной модели НАСГ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные современной литературы убедительно показывают, что наиболее исследованным, доступным в клинической практике и целесообразным подходом к лечению НАЖБП является применение УДХК. УДХК является естественной гидрофильной нецитотоксичной желчной кислотой, которая присутствует в норме в составе желчи, занимая 3-5% пула желчных кислот [23]. В последние годы установлено влияние УДХК на инсулинорезистентность — один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на рецептор желчных кислот FXR [24]. Недавно установлено, что УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [25].

На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других гепатопротекторных препаратов. К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих пре-

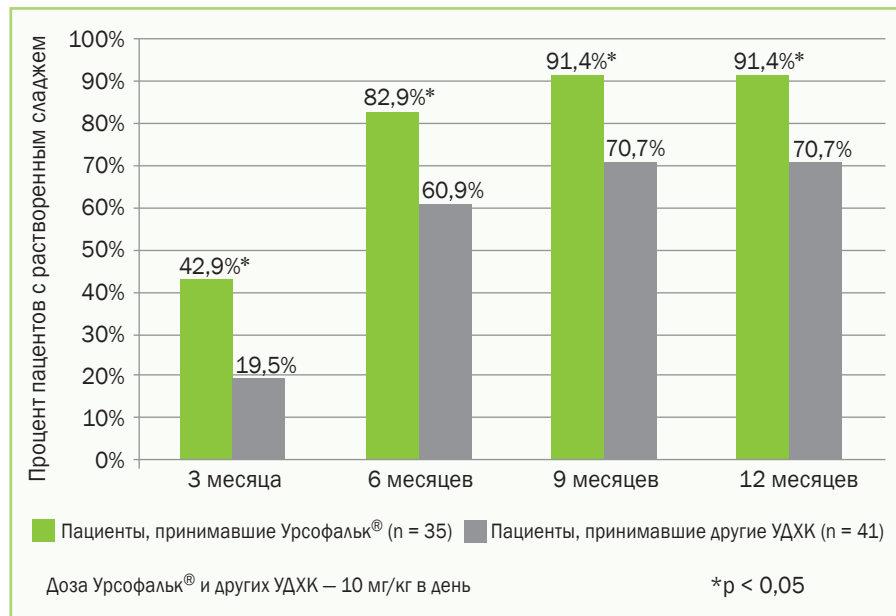


Рис. 2. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа [27] / Efficacy of the reference drug Ursafalk in the dissolution of biliary sludge [27]

паратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк®. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии [26].

Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 2) [27].

Таким образом, Урсофальк® может являться препаратом выбора для коррекции метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП. **ЛВ**

Литература/References

- Ding X., He X., Tang B., et al. Integrated traditional Chinese and Western medicine in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: future directions and strategies. *Chin Med.* 2024; 19 (1): 21. DOI: 10.1186/s13020-024-00894-1.
- Pathil A., Mueller J., Warth A., et al. Ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55 (5): 1369-1378. DOI: 10.1002/hep.25531.
- Castro R. E., Ferreira D. M. S., Afonso M. B., et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013; 58 (1): 119-125. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
- Li H., Wang Q. L., Chen P. Z., et al. Ursodeoxycholic acid treatment restores gut microbiota and alleviates liver inflammation in non-alcoholic steatohepatic mouse model. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 788558. doi.org/10.3389/fphar.2021.788558.
- Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fbrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (10): 959-975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
- Рассказова М. А., Воробьев С. В., Бутова Е. Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным

- диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2023; 95 (4): 316-321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125.
- Rasskazova M. A., Vorobyev S. V., Butova H. N. Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Терапевтический Архив*. 2023; 95 (4): 316-321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125. (In Russ.)
7. Wu M., Zha M., Lv Q., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and stroke: A Mendelian randomization study. *Eur J Neurol*. 2022; 29 (5): 1534-1537. DOI: 10.1111/ene.15277.
 8. Zhang F., Deng Y., Wang H., et al. Gut microbiota-mediated ursodeoxycholic acids regulate the inflammation of microglia through TGR5 signaling after MCAO. *Brain Behav Immun*. 2024; 115: 667-679. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.11.021.
 9. Guo X., Wang J., Xu H., et al. Obesity induced disruption on diurnal rhythm of insulin sensitivity via gut microbiome-bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2024; 1869 (1): 159419. DOI: 10.1016/j.bbalip.2023.159419.
 10. Vachliotis I. D., Polyzos S. A. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep*. 2023; 12 (3): 191-206. DOI: 10.1007/s13679-023-00519-y.
 11. Guman M. S. S., Haal S., Acherman Y. I. Z., et al. Ursodeoxycholic Acid Use After Bariatric Surgery: Effects on Metabolic and Inflammatory Blood Markers. *Obes Surg*. 2023; 33 (6): 1773-1781. DOI: 10.1007/s11695-023-06581-8.
 12. Marchianò S., Biagioli M., Roselli R., et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022; 1867 (11): 159218. DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159218.
 13. Ivachevska V. V. The effect of comprehensive treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with prediabetes on the lipid profile. *Wiad Lek*. 2021; 74 (4): 957-760.
 14. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529 (3): 834-838. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
 15. Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H. E., Motlagh B. M., et al. Therapeutic effects of curcumin and ursodexychoic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother*. 2019; 115: 108938. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108938
 16. Simental-Mendía L. E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18 (1): 88. DOI: 10.1186/s12944-019-1041-4.
 17. Hu J., Hong W., Yao K. N., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (12): 1492-1501. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
 18. Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*. 2019; 8 (3): 253. DOI: 10.3390/cells8030253.
 19. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., et al. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144-149. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
 20. Abdel-Ghaffar A., Ghanem H. M., Ahmed E. K., et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018; 32 (6): 627-640. DOI: 10.1111/fcp.12385.
 21. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. Учебное пособие. М.: 2020, Прима Принт. 88 с. Akhmedov V. A., Gaus O. V. Intestinal microbiota and the risk of obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Study guide. Moscow: 2020, Prima Print. 88 p. (In Russ.)
 22. Li H., Wang Q., Chen P., et al. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatic Mouse Model. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 788558. DOI: 10.3389/fphar.2021.788558.
 23. Trampert D. C., Kunst R. F., van de Graaf S. F. Targeting bile salt homeostasis in biliary diseases. *J Curr Opin Gastroenterol*. 2024; 40 (2): 62-69. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000997.
 24. Yokoyama K., Tatsumi Y., Hayashi K., et al. Effects of Ursodeoxycholic Acid and Insulin on Palmitate-Induced ROS Production and Down-Regulation of PI3K/Akt Signaling Activity. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40 (11): 2001-2004. DOI: 10.1248/bpb.b17-00423.
 25. Elhini S. H., Wahsh E. A., Elberry A. A., et al. The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (12): 1516. DOI: 10.3390/ph15121516.
 26. Setchell K. D., Galzigna L., O'Connell N., et al. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21 (6): 709-721. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x.
 27. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий Врач*. 2019; 4: 80-83. Hlynov I. B., Akimenko R. I., Gurikova I. A., et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019; 4: 80-83. (In Russ.)

Сведения об авторе:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение 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, 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; v_akhmedov@mail.ru.

Поступила/Received 18.01.2024

Поступила после рецензирования/Revised 19.02.2024

Принята в печать/Accepted 21.02.2024

Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции

А. А. Плоскирева¹

З. Ф. Хараева²

А. Р. Маржохова³

Ж. Б. Понежева⁴

М. Ю. Маржохова⁵

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, antonina@ploskireva.com, <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>, Scopus: 56848285800

² Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, asya_marzhoh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-5919>

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, madina010@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5677-5249>

Резюме

Введение. Коронавирусная инфекция остается актуальной и значимой проблемой, несмотря на завершение пандемии по данным Всемирной организации здравоохранения. COVID-19 — это непредсказуемое по исходам вирусное инфекционное заболевание примерно с 7 млн летальных исходов во всем мире. Актуальность изучения различных механизмов иммунологической защиты в разные периоды коронавирусной инфекции не вызывает сомнений.

Цель работы. Оценка иммунного реагирования в разные периоды коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-19.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 70 пациентов (41 женщина и 29 мужчин) в остром периоде COVID-19 и 54 больных от 18 до 68 лет (34 женщины и 20 мужчин) в периоде реконвалесценции. Больные были обследованы в остром периоде заболевания (при поступлении в стационар), в периодах ранней реконвалесценции (перед выпиской из госпиталя) и реконвалесценции в динамике — через 1 месяц (на 30-35 дни) и через 3 месяца после выписки (на 90-95 дни). У всех пациентов исследовали общий анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в абсолютных числах и процентах, а также концентрацию аденозинтрифосфата в нейтрофилах и показатели фагоцитарной активности.

Результаты. Обнаружены изменения состава лейкоцитарной формулы в динамике инфекционного вирусного процесса в зависимости от тяжести COVID-19. Длительно сохраняющийся провоспалительный характер патологических изменений в организме на фоне и после COVID-19 приводит к истощению энергетического потенциала клеток врожденного иммунитета, о чем можно судить по концентрации аденозинтрифосфата и достоверно сниженным фагоцитарным показателям в остром и постостром периодах у пациентов независимо от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. В отдаленный период (через 90-95 суток после выписки) в группе пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, нормализация некоторых фагоцитарных показателей не выявлена, что может быть причиной различной бактериальной и грибковой патологии и что необходимо учитывать при подборе методов профилактики развития осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, лейкоцитарная формула, фагоцитарная активность, аденозинтрифосфат.

Для цитирования: Плоскирева А. А., Хараева З. Ф., Маржохова А. Р., Понежева Ж. Б., Маржохова М. Ю. Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 77-84. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.011>

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

Immune parameters of patients in different periods of coronavirus infection

Antonina A. Ploskireva¹Zaira F. Kharaeva²Asiyat R. Marzhokhova³Zhanna B. Ponezheva⁴Madina Yu. Marzhokhova⁵

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, antonina@ploskireva.com, <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>, Scopus: 56848285800

² Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia, irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

³ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, asya_marzhoh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-5919>

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia, madina010@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5677-5249>

Abstract

Background. COVID-19 is a viral infectious disease that has infected more than 40 million people. The relevance of studying various mechanisms of immunological protection in the acute and post-acute periods of this disease is beyond doubt.

Objective. The aim of the work was to assess the state of the indicators of blood cells, phagocytic activity and ATP in white blood cells, depending on the period of coronavirus infection caused by the *SARS-CoV-19* virus.

Materials and methods. There were 70 patients (41 women and 29 men) in the acute period of covid and 54 patients (38 women and 26 men) in the post-acute period aged from 18 to 68 years. The patients were examined in the acute period of the disease (upon admission to the hospital), in the period of early convalescence (before discharge from the hospital), in the post-acute period 30-35 days after discharge from the hospital and 90-95 days after discharge. In all patients, the number of leukocytes, lymphocytes and neutrophils in peripheral blood was calculated in absolute numbers and percentages of t, the concentration of ATP and phagocytic parameters were estimated.

Results. Changes in the composition of the leukocyte formula in the dynamics of the infectious viral process were detected depending on the severity of COVID-19. The long-lasting proinflammatory nature of pathological changes in the body against and after COVID-19 leads to depletion of the energy potential of innate immunity cells, what follows from the concentration of ATP and significantly reduced phagocytic parameters in acute and post-acute periods in patients regardless of the severity of the coronavirus infection. In the long-term period (90-95 days after discharge), normalization of some phagocytic parameters was not detected in the group of patients who had a severe form of COVID-19, which may be the cause of various bacterial and fungal pathologies and which should be taken into account in the selection of methods for preventing the development of complications.

Keywords: COVID-19, leukocyte formula, phagocytic activity, ATP.

For citation: Ploskireva A. A., Kharaeva Z. F., Marzhokhova A. R., Ponezheva Zh. B., Marzhokhova M. Yu. Immune parameters of patients in different periods of coronavirus infection. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 77-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.011>

Conflict of interests. Not declared.

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 – это вирусное инфекционное заболевание, которым заразились более 40 миллионов человек. Помимо значительной смертности, НКИ COVID-19, вызываемая вирусом *SARS-CoV-2*, дает высокую и устойчивую заболеваемость, получившую название длительного COVID [1].

Хронические симптомы COVID-19, называемые пост-острыми последствиями инфекции, вызванной вирусом *SARS-CoV-2* (PASC), могут затронуть до 30% всех инфицированных людей. Основной механизм и источник этого отчетливого иммунологического состояния через три месяца или более после первоначальной инфекции остаются неуловимыми [1]. По данным других авторов, постковидный синдром встречается у 10-35% больных, лечившихся амбулаторно, и может достигать 80% у перенесших заболевание в тяжелой форме и нуждавшихся в госпитализации [2]. У 63% пациентов через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость. Причем, в отличие от обычной усталости, астения не уменьшается после отдыха, что приводит к снижению работоспособности и значительному ухудшению качества жизни [3]. Есть

основания предполагать, что при астеническом синдроме в остром и постковидном периодах COVID-19 имеет место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии. У таких больных, вероятно, имеются митохондриальные дисфункции, проявляющиеся снижением образования аденозинтрифосфата (АТФ) [4].

Одним из основных показателей энергетического потенциала клеток является концентрация АТФ. Энергия в виде АТФ необходима для функционирования всех систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, мышечной, терморегуляции и др.). Процессы гликолиза, глюконеогенеза, первичная клеточная защита, выработка антител, транспорт веществ через клеточные мембраны, поддержание гемоглобина в функционально активном состоянии невозможны без использования АТФ.

Причинами снижения синтеза АТФ является ослабление биоэнергетической функции митохондрий по некоторым причинам, в том числе и прежде всего из-за пониженной концентрации кислорода в крови и тканях. Выходит из строя основная энергетическая система клетки, производство энергии клетками резко снижается, и, как следствие, нарушается

течение многочисленных энергозависимых процессов в организме [5]. На фоне дефицита АТФ при НКИ COVID-19 (на фоне поражения легких и гипоксии) нарушаются различные функции клеток, в том числе функции фагоцитов, что ведет к развитию многочисленных патологических состояний.

Контакт фагоцитирующих клеток (тканевые макрофаги, моноциты, нейтрофилы крови, купферовские клетки печени, остеокласты костной ткани) с корпускулярными частицами или растворимыми стимуляторами приводит к резкому изменению метаболического профиля клетки [6]. К наиболее ярким сдвигам относится резкое повышение расхода глюкозы в реакциях гексозомонофосфатного шунта. Одновременно возрастает потребление клеткой кислорода и образование его активных форм (АФК) — мощных биоксидантов: синглетного кислорода — O_1 , супероксидного радикала — O_2^- , гидроксильного радикала — OH , пероксида водорода — H_2O_2 [7].

Фагоцитоз является одной из важнейших реакций, обеспечивающих естественную резистентность организма. Это многостадийный процесс, включающий в себя хемотаксис, захват объекта с последующим образованием фагосомы, слияние фагосомы и лизосомы с образованием фаголизосомы и протеолитическую деградацию поглощенного объекта. Как профессиональные фагоциты могут быть классифицированы нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, остеокласты и эозинофилы. Первые три играют наибольшую роль в иммунном ответе на большинство инфекций [8].

Нейтрофилы обычно находятся в кровеносном русле и являются наиболее распространенным типом фагоцитов, составляя 50–60% от всех циркулирующих в крови лейкоцитов [7].

Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Нейтрофилы способны быстро поглощать чужеродный материал, они не возвращаются в кровь, а превращаются в клетки гноя и погибают [9].

Внутриклеточные гранулы нейтрофилов человека разрушают белки и обладают бактерицидными свойствами. Нейтрофилы способны выделять вещества, которые стимулируют моноциты и макрофаги. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование АФК, участвуя таким образом во внутриклеточном уничтожении [10].

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) используют различные методы: определение фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), эффективности внутриклеточного киллинга. Поглотительную функцию оценивают по ФИ (процент НГ, поглотивших микробы). ФЧ — это среднее число фагоцитированных микробов, приходящееся на 1 активный НГ. Фагоциты уничтожают патогены с помощью АФК, оксида азота и лизосомальных ферментов [11].

В области вирусной инфекции лимфоцитов скапливается гораздо больше, чем остальных клеток иммунной системы. Клетки, инфицированные вирусами, уничтожаются лимфоцитами и выводятся из организма фагоцитами [12].

Тяжесть и патогенетические особенности вирусной инфекции проявляются в изменении количества и функциональной активности отдельных клеточных элементов. Имеются данные о гематологических изменениях, состоянии фагоцитоза при острой стадии заболеваний [13]. В то же время не менее актуальным является исследование этих показателей и после перенесенной инфекции.

Целью данной работы была оценка состояния показателей форменных элементов крови, фагоцитарной активности

и АТФ в лейкоцитах в зависимости от периода НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 70 больных (41 женщина и 29 мужчин) в остром периоде ковида и 54 больных (38 женщин и 26 мужчин) в постостром периоде в возрасте от 18 до 68 лет. Все они подписали информированное согласие на забор периферической крови и проведение лабораторных исследований.

Больные были разделены на две группы по степени тяжести патологического процесса: переносящие заболевание в среднетяжелой и тяжелой форме. У всех пациентов диагноз был подтвержден положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Степень тяжести определялась в соответствии с «Временными методическими рекомендациями (профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19)» соответствующей версии. В качестве контрольной группы было обследовано 25 условно здоровых участников (студенты и доноры крови), сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

В остром периоде все больные проходили лечение в госпитале особо опасных инфекций № 2 г. Нальчика. После выписки из госпиталя наблюдавшиеся больные нуждались в реабилитационных мероприятиях, так как у них сохранялась симптоматика, выраженная в той или иной мере (головные боли, значительная слабость, недомогание, одышка, потливость и т. д.). Все пациенты, перенесшие заболевание в тяжелой форме, и часть перенесших его в среднетяжелой, проходили реабилитацию в реабилитационном отделении ГКБ № 1 г. Нальчика, остальные реконвалесценты получали реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях.

Больные были обследованы в остром периоде заболевания (при поступлении в стационар), на момент ранней реконвалесценции (перед выпиской из госпиталя), в постостром периоде (через 30–35 дней после выписки) и через 90–95 дней после выписки.

У всех больных подсчитывалось количество лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в абсолютных числах и процентах.

Нейтрофилы выделяли на градиенте плотности, подсчитывали и оценивали фагоцитарную активность стандартным методом [14] в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* из коллекции музейных штаммов кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Кабардино-Балкарского государственного университета (КБГУ). Для этого смешивали 1 мл суспензии нейтрофилов и 1 мл взвеси бактерий (10^7 кл) в растворе Хенкса (pH — 7,4). Смесь инкубировали при помещении 30 мин при 37 °С. Приготавливали мазки на стекле, фиксировали и окрашивали по Романовскому — Гимзе. В мазках на 100 клеток подсчитывали количество фагоцитирующих клеток. Полученные данные выражали в виде ФИ и ФЧ. Оценку эффективности внутриклеточного киллинга проводили по методу S. L. Nielsen [15] с последующей оценкой процента выживших после фагоцитоза бактерий, который определяли по количеству колоний в секторах через 24 часа.

АТФ в нейтрофилах крови был исследован биолюминесцентным методом с помощью набора для биолюминесцентного анализа соматических клеток на АТФ (ATP bioluminescent somatic cell assay kit, Sigma-Aldrich, USA).

Результаты подвергались статистической обработке путем определения среднего арифметического и среднеквадра-

Таблица 1. **Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в крови у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести и периода инфекционного процесса [таблица составлена авторами] / The content of leukocytes, lymphocytes and neutrophils in the blood of patients with COVID-19 in the acute and post-acute periods [table compiled by the authors]**

Исследуемый показатель	Группы обследованных	N	Периоды	X ± m	P	P1
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Здоровые	25	—	6,0 ± 0,2	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	5,32 ± 0,21	< 0,05	—
		35	II	5,24 ± 0,22	< 0,01	—
		26	III	6,1 ± 0,18	> 0,05	—
		25	IV	5,9 ± 0,24	> 0,05	—
	Тяжелое течение	35	I	6,11 ± 0,49	> 0,05	> 0,05
		35	II	7,24 ± 0,4	< 0,01	< 0,001
		27	III	7,41 ± 0,35	< 0,01	< 0,001
		24	IV	6,32 ± 0,41	> 0,05	> 0,05
Лимфоциты (абс. число), × 10 ⁹ /л	Здоровые	25	—	2,1 ± 0,22	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	0,85 ± 0,032	< 0,001	—
		35	II	1,49 ± 0,1	< 0,01	—
		26	III	0,91 ± 0,09	> 0,05	—
		25	IV	1,9 ± 0,04	> 0,05	—
	Тяжелое течение	35	I	0,96 ± 0,1	< 0,001	> 0,05
		35	II	1,15 ± 0,08	< 0,001	< 0,01
		27	III	1,2 ± 0,06	< 0,001	< 0,01
		24	IV	1,96 ± 0,19	> 0,05	> 0,05
Лимфоциты, %	Здоровые	25	—	34 ± 0,5	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	19,9 ± 1,55	< 0,001	—
		35	II	28,4 ± 2,25	< 0,05	—
		26	III	32,6 ± 2,0	> 0,05	—
		25	IV	35,1 ± 1,3	> 0,05	—
	Тяжелое течение	35	I	26,4 ± 2,27	< 0,001	< 0,001
		35	II	24,4 ± 1,64	< 0,001	< 0,05
		27	III	28,3 ± 1,7	< 0,001	> 0,05
		24	IV	32,1 ± 2,1	> 0,05	> 0,05
Нейтрофилы (абс. число), × 10 ⁹ /л	Здоровые	25	—	3,9 ± 0,26	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	3,38 ± 0,24	> 0,05	—
		35	II	3,91 ± 0,27	> 0,05	—
		26	III	4,1 ± 0,18	> 0,05	—
		25	IV	3,8 ± 0,2	> 0,05	—
	Тяжелое течение	35	I	4,39 ± 0,37	< 0,05	< 0,05
		35	II	4,41 ± 0,33	< 0,01	> 0,05
		27	III	4,37 ± 0,29	< 0,05	> 0,05
		24	IV	3,9 ± 0,31	> 0,05	> 0,05
Нейтрофилы,%	Здоровые	25	—	57,0 ± 0,7	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	70,2 ± 2,64	< 0,001	—
		35	II	65,5 ± 2,34	< 0,001	—
		26	III	55,0 ± 1,6	> 0,05	—
		25	IV	59,0 ± 1,4	> 0,05	—
	Тяжелое течение	35	I	77,8 ± 1,6	< 0,001	< 0,001
		35	II	67,1 ± 1,8	< 0,001	< 0,05
		27	III	65,3 ± 2,1	< 0,001	< 0,001
		24	IV	58,4 ± 2,2	> 0,05	> 0,05

Примечание. Здесь и в таблице 2 цифры обозначают: I — острый период, II — при выписке из стационара, III — через 30-35 дней после выписки из стационара, IV — через 90-95 дней после выписки; P — достоверность различий по отношению к здоровым; P1 — достоверность различий по отношению к среднетяжелым больным.

тичного отклонений, использовали программу Statistica. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было обнаружено, что у больных со среднетяжелым течением ковида в остром периоде имелось достоверное снижение количества лейкоцитов относительно показателя у здоровых участников ($p < 0,05$). При выписке из госпиталя количество лейкоцитов оставалось выше показателя у здоровых ($p < 0,01$). Однако уже через 30–35 дней количество лейкоцитов в периферической крови у данной группы больных возвращалось к нормальному уровню, нормальные показатели были выявлены и через 90–95 дней после выписки ($p > 0,05$) (табл. 1).

В группе больных с тяжелым течением заболевания в остром периоде количество лейкоцитов не отличалось от среднего показателя у здоровых ($p > 0,05$). При выписке из госпиталя, при угасании клинических симптомов, количество лейкоцитов увеличивалось и было достоверно выше, чем у здоровых ($p < 0,01$). Такая же тенденция сохранялась у больных, перенесших ковид в тяжелой форме, через 30–35 дней после выписки из госпиталя. При этом в период ранней реконвалесценции при выписке из госпиталя и через 30–35 дней после нее количество лейкоцитов в группе тяжелых больных было достоверно выше, чем в группе перенесших ковид в среднетяжелой форме (табл. 1). Через 90–95 дней после выписки у всех больных этой группы количество лейкоцитов не отличалось от нормы ($p > 0,05$).

Подсчитывали и статистически обрабатывали количество лимфоцитов в периферической крови у больных в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. Оказалось, что у всех больных, независимо от степени тяжести, абсолютное количество лимфоцитов было в среднем снижено относительно здоровых ($p < 0,001$) в остром периоде заболевания и при выписке из госпиталя. Это количество в среднем не отличалось от нормы ($p > 0,05$) у больных, перенесших ковид в среднетяжелой форме, через 30–35 дней после выписки, а в группе тяжелых — через 90–95 дней (табл. 1).

Процентное содержание лимфоцитов было снижено у больных относительно здоровых и не зависело от тяжести в остром периоде и при выписке из госпиталя. В группе среднетяжелых больных этот показатель не отличался от нормы уже через 30–35 дней, а в группе тяжелых — через 90–95 дней (табл. 1).

Количество нейтрофилов у больных со среднетяжелым течением ковида не отличалось от показателя у здоровых в остром и постостром периодах. У больных с тяжелым течением заболевания количество нейтрофилов было достоверно выше нормального показателя ($p < 0,05$) и показателя у больных со среднетяжелым течением ($p < 0,05$) в остром периоде, показатель не возвращался к норме при выписке из госпиталя ($p < 0,01$), оставался в среднем достоверно выше нормы ($p < 0,05$) через 30–35 дней после выписки и приходил к нормальному значению к 90–95 дню ($p > 0,05$) (табл. 1).

Процентное содержание нейтрофилов в периферической крови больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания было выше нормы в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции при выписке из госпиталя ($p < 0,05$). У больных со среднетяжелым течением этот показатель не отличался от нормы ни через 30–35 дней, ни через 90–95 дней после выписки. А у больных с тяжелым течением ковида нормализация происходила лишь через 90–95 дней (табл. 1).

Фагоцитарную активность (ФЧ, ФИ и эффективность внутриклеточного киллинга) у больных COVID-19 изучали

в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. ФЧ было достоверно ($p < 0,05$) ниже показателя у здоровых в остром периоде и при выписке из госпиталя у всех больных независимо от тяжести НКИ. В подостром периоде через 30–35 дней после выписки этот показатель возвращался к норме у перенесших ковид в среднетяжелой форме, но оставался сниженным у перенесших тяжелую форму заболевания. В этой группе пациентов ФЧ возвращался к нормальным показателям лишь через 90–95 дней после выписки (табл. 2).

ФИ был достоверно ниже показателя у здоровых у всех обследованных больных в остром периоде заболевания, при выписке из госпиталя и через 30–35 дней после выписки ($p < 0,01$). Нормализация этого показателя у перенесших ковид в среднетяжелой форме происходила через 90–95 дней, а у больных с тяжелым течением ковида и в этом периоде ФИ было достоверно ($p < 0,001$) ниже нормы. При сравнении средних показателей групп больных по тяжести оказалось, что во всех периодах, кроме острого, у больных с тяжелым течением ФИ был достоверно ниже показателя пациентов со среднетяжелым течением (табл. 2).

Одним из важных этапов фагоцитоза является внутриклеточный киллинг и полная деградация микроорганизмов. У больных со среднетяжелой формой ковида в среднем эффективность внутриклеточного киллинга (ЭВК) не отличалась от таковой у здоровых. У больных с тяжелой формой в остром периоде, при выписке из госпиталя и через 30–35 дней после выписки этот показатель был достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). При обследовании этой группы больных в постостром периоде через 90–95 дней после выписки ЭВК в среднем не отличалась от нормальных показателей (табл. 2).

В процессе фагоцитоза нейтрофилы потребляют энергию, запасенную в виде АТФ, образованного в результате реакции гликолиза. Количество АТФ в фагоцитирующих клетках частично поддерживается путем фосфорилирования АДФ, причем потребление АТФ существенно возрастает при фагоцитозе [16, 17]. Содержание АТФ в нейтрофилах у больных со среднетяжелым течением ковида в остром периоде в среднем было достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$), но в остальных периодах исследования возвращалось к норме (табл. 2).

У тяжелых больных наблюдалось значительное снижение этого показателя во всех периодах ($p < 0,001$), в том числе через 90–95 дней после выписки из госпиталя. При этом имела достоверная разница с показателем у среднетяжелых больных в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции при выписке. Такое истощение содержания АТФ в нейтрофилах связано, по-видимому, с большими энергетическими затратами при участии этих клеток в противовоспалительных реакциях и фагоцитозе (табл. 2).

Таким образом, в ходе проведенных исследований было обнаружено, что у больных со среднетяжелым течением ковида происходило снижение общего количества лейкоцитов, а при тяжелом — повышение в остром периоде, сохраняющееся при выписке из госпиталя. Повышенные значения лейкоцитов у тяжелых больных определялись и через 30–35 дней после выписки, что, по-видимому, было связано с наличием бактериальных осложнений и сохраняющейся симптоматикой лонг-ковида.

Лимфоциты были снижены в среднем у всех больных независимо от тяжести заболевания в абсолютных числах и процентах в остром периоде и при выписке, а у тяжелых — и через 30–35 дней после нее. Количество нейтрофилов в абсолютных числах не изменялось у больных со среднетяжелым течением ковида, но было повышено в абсолютных

Таблица 2. Фагоцитарная активность и АТФ нейтрофилов у больных коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести и в разные периоды COVID-19 [таблица составлена авторами] / Phagocytic activity and ATP of neutrophils in patients with COVID-19 in acute and post-acute periods [table compiled by the authors]

Показатель	Группы обследованных	N	Периоды	$\bar{X} \pm m$	P	P1
Фагоцитарное число, ед.	Здоровые	25	—	$6,0 \pm 1,0$	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	$3,0 \pm 1,0$	$< 0,05$	—
		35	II	$3,0 \pm 1,0$	$< 0,05$	—
		26	III	$4,0 \pm 1,0$	$> 0,05$	—
		25	IV	$5,0 \pm 2,0$	$> 0,05$	—
	Тяжелое течение	35	I	$2,0 \pm 1,0$	$< 0,01$	$> 0,05$
		35	II	$2,0 \pm 1,0$	$< 0,01$	$> 0,05$
		27	III	$3,0 \pm 1,0$	$< 0,05$	$> 0,05$
		24	IV	$4,0 \pm 2,0$	$> 0,05$	$> 0,05$
Фагоцитарный индекс, %	Здоровые	25	—	$65,0 \pm 5,0$	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	$28,0 \pm 3,0$	$< 0,001$	—
		35	II	$40,0 \pm 4,0$	$< 0,01$	—
		26	III	$45,0 \pm 5,0$	$< 0,01$	—
		25	IV	$50,0 \pm 6,0$	$> 0,05$	—
	Тяжелое течение	35	I	$21,0 \pm 2,0$	$< 0,001$	$> 0,05$
		35	II	$25,0 \pm 3,0$	$< 0,001$	$< 0,01$
		27	III	$26,0 \pm 3,0$	$< 0,001$	$< 0,001$
		24	IV	$27,0 \pm 5,0$	$< 0,001$	$< 0,01$
Эффективность внутриклеточного киллинга, %	Здоровые	25	—	$60,0 \pm 5,0$	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	$51,0 \pm 3,0$	$> 0,05$	—
		35	II	$60,0 \pm 3,0$	$> 0,05$	—
		26	III	$62,0 \pm 3,0$	$> 0,05$	—
		25	IV	$61,0 \pm 4,0$	$> 0,05$	—
	Тяжелое течение	35	I	$44,0 \pm 2,0$	$< 0,01$	$< 0,001$
		35	II	$46,0 \pm 3,0$	$< 0,05$	$< 0,05$
		27	III	$47,0 \pm 3,0$	$< 0,05$	$< 0,05$
		24	IV	$48,0 \pm 4,0$	$> 0,05$	$< 0,05$
АТФ нейтрофилов, $\text{мМ}/10^9$	Здоровые	25	—	$2,0 \pm 0,3$	—	—
	Среднетяжелое течение	35	I	$1,2 \pm 0,4$	$< 0,05$	—
		35	II	$1,3 \pm 0,4$	$> 0,05$	—
		26	III	$1,4 \pm 0,5$	$> 0,05$	—
		25	IV	$1,8 \pm 0,2$	$> 0,05$	—
	Тяжелое течение	35	I	$0,4 \pm 0,2$	$< 0,001$	$< 0,05$
		35	II	$0,6 \pm 0,2$	$< 0,001$	$< 0,05$
		27	III	$0,7 \pm 0,2$	$< 0,001$	$> 0,05$
		24	IV	$0,9 \pm 0,2$	$< 0,001$	$> 0,05$

цифрах и в процентах у тяжелых больных в трех периодах исследования и не отличалось от нормы при исследовании через 90-95 дней. На этом фоне наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, эффективности внутриклеточного киллинга), более выраженное у перенесших тяжелую форму ковида. Изученные показатели не приходили в норму и через 30-35 дней после выписки из госпиталя, несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия, что, по-видимому, также характеризовало развитие лонг-ковида.

Некоторые авторы отмечают, что фагоцитарная активность нейтрофилов обычно повышается в начале развития воспалительного процесса. Ее снижение ведет к его хронизации

и поддержанию аутоиммунного процесса, так как при этом нарушается функция разрушения и выведения иммунных комплексов из организма [16, 17].

Однако наблюдавшиеся нами больные, как правило, поступали не в начальном периоде заболевания, а уже в разгар НКИ (в среднем на 4-7 день заболевания) с максимальным проявлением всех клинических симптомов, поэтому повышения фагоцитарной активности не было зафиксировано.

Содержание АТФ в нейтрофилах в среднем снижалось в остром периоде у всех больных независимо от тяжести, что характеризовало истощение энергетического ресурса и обуславливало, по-видимому, снижение фагоцитарной

активности. При тяжелом течении и при исследовании через 90-95 дней этот показатель оставался выше нормы у почти 75% пациентов, у которых сохранялась яркая симптоматика постковида (слабость, снижение трудоспособности, профузные поты, боли в суставах и т. д.).

ВЫВОДЫ

1. Обнаружены изменения состава лейкоцитарной формулы в динамике инфекционного вирусного процесса в зависимости от периода и тяжести COVID-19. Выраженная лимфопения на фоне повышения количества нейтрофилов характерна для пациентов с тяжелой формой НКИ. Подобное соотношение клеток сохраняется в течение 1 месяца и может быть рассмотрено как диагностически и прогностически неблагоприятный лабораторный параметр затяжного течения.

2. Длительно сохраняющийся провоспалительный характер патологических изменений в организме на фоне и после острого периода COVID-19 приводит к истощению энергетического потенциала клеток врожденного иммунитета, о чем можно судить по концентрации АТФ и достоверно сниженным фагоцитарным показателям в остром периоде и в раннем и позднем периодах реконвалесценции у пациентов независимо от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

3. В отдаленном периоде через 3 месяца после выписки в группе пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, отсутствует нормализация некоторых фагоцитарных показателей, что указывает на незавершенность патологического процесса и может быть причиной развития различной бактериальной патологии. **ЛВ**

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. John J. L. Jacobs Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses*. 2021; 149: 110538. Published online 2021 Feb 16. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110538.
2. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зими́на Т. А., Степанова И. И., Кудрявцева Н. А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом. *Лечащий Врач*. 2022; 3 (25): 80-86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013.
3. Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A., Stepanova I. I., Kudryavtseva N. A. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with postcovid syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 80-86. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
4. Слепнева Л. В., Хмылова Г. А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. *Научно-практический журнал Трансфузиология*. 2013; 2: 21-36.
4. Slepneva L. V., Khmylova G. A. The mechanism of damage to energy metabolism in hypoxia and possible ways of its correction with fumarate-containing solutions. *Nauchno-prakticheskii zhurnal Transfuziologiya*. 2013; 2: 21-36. (In Russ.)

5. Curi R., Levada-Pires A. C., Silva E. B. D., Poma S. O., Zambonato R. F., Domenech P., Almeida M. M., Gritte R. B., Souza-Siqueira T., Gorjão R., Newsholme P., Pithon-Curi T. C. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. *Cell Physiol Biochem*. 2020; 54 (4): 629-647. DOI: 10.33594/000000245.
6. Yin C., Wu C., Du X., Fang Y., Pu J., Wu J., Tang L., Zhao W., Weng Y., Guo X., Chen G., Wang Z. PRL2 Controls Phagocyte Bactericidal Activity by Sensing and Regulating ROS. *Front Immunol*. 2018; 9: 2609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02609.
7. Soehnlein O., Kenne E., Rotzius P., Eriksson E. E., Lindbom L. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages. *Clinical and experimental immunology*. 2008; 1 (151): 139-145. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03532.
8. Mayadas T., Cullere X., Lowell C. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 181-218. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023.
9. Sansonetti P. Phagocytosis of bacterial pathogens: implications in the host response. *Seminars in immunology*. 2001; 6 (13): 381-390. DOI: 10.1006/smim.2001.0335.
10. Zhou Z., Yu X. Phagosome maturation during the removal of apoptotic cells: receptors lead the way. *Trends in cell biology*. 2008; 10 (18): 474-485. DOI: 10.1016/j.tcb.2008.08.002.
11. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
12. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol*. 2020; 95: 834-847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
13. Platt N., Fineran P. Measuring the phagocytic activity of cells. *Methods Cell Biol*. 2015; 126: 287-304. DOI: 10.1016/bs.mcb.2014.10.025. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25665451.
14. Nielsen S. L., Black F. T., Storgaard M., Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes. *APMIS*. 1995; 103 (6): 460-468. PMID: 7546649.
15. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Ковалева С. В., Евлевский А. А., Нгуен Т. З. Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2. Инфекция и иммунитет. 2018; 1 (8): 7-18. *Nesterova I. V., Kolesnikova N. V., Chudilova G. A., Lomtadidze L. V., Kovaleva S. V., Evlevsky A. A., Nguyen T. D. L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. Infektsiya i immunitet. Infektsiya i immunitet*. 2018; 1 (8): 7-18. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
16. Ляпина С. А., Федотова Г. Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285> (дата обращения: 15.06.2023). *Lyapina S. A., Fedotova G. G. Reactive changes of neutrophils in bronchopulmonary diseases. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 6. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285> (Accessed: 15.06.2023).
17. Савченко А. А., Гвоздев И. И., Борисов А. Г., Черданцев Д. В., Первова О. В., Кудрявцев И. В., Мошев А. В. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода. Инфекция и иммунитет. 2017; 1: 51-60. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-1-51-60. [Savchenko A. A., Gvozdev I. I., Borisov A. G., Cherdantsev D. V., Pervova O. V., Kudryavtsev I. V., Moshev A. V. Features of phagocytic activity and the state of respiratory explosion of blood neutrophils in patients with widespread purulent peritonitis in the dynamics of the postoperative period. Infektsiya i immunitet. 2017; 1: 51-60. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2017-1-51-60.

Сведения об авторах:

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antonina@ploskireva.com

Хараева Заира Феликсовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; 360004, Россия, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; irafe@yandex.ru
Маржохова Асият Руслановна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; asya_marzhoh@mail.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Маржохова Мадина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; 360004, Россия, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; madina010@list.ru

Information about the authors:

Antonina A. Ploskireva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Clinical Work, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antonina@ploskireva.com

Zaira F. Kharaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik, 360004, Russia; irafe@yandex.ru

Asiyat R. Marzhokhova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; asya_marzhoh@mail.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru
Madina Yu. Marzhokhova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik, 360004, Russia; madina010@list.ru

Поступила/Received 20.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.12.2023

Принята в печать/Accepted 25.12.2023

Клиническое течение респираторной микст-инфекции, вызванной пятью возбудителями — SARS-CoV-2, грипп A(H1N1)pdm09, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Candida albicans*, у молодого пациента

К. А. Дмитренко¹А. О. Михайлов²А. И. Симакова³С. А. Петухова⁴С. А. Сокотун⁵

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, ksdmitrenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6571-4555>, eLibrary SPIN 6525-6810

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, mao1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>, eLibrary SPIN 1469-9086

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, anna-inf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3334-4673>, eLibrary SPIN 3563-7054

⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, petuhovav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0626-6366>, eLibrary SPIN 1804-3048

⁵ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, sokotun.s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>, eLibrary SPIN 8744-2166

Резюме

Введение. Грипп представляет серьезную социально-экономическую проблему несмотря на то, что в последние 3 года регистрируемая заболеваемость встречалась в виде локальных вспышек. Это было связано с преимущественной диагностикой новой коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, и парадигмой в отношении моноинфекции у одного пациента. Тем не менее реальная клиническая практика и широкие возможности лабораторной диагностики показали возможность сосуществования нескольких инфекционных агентов в организме одного человека одновременно. С конца 2022 года заболеваемость гриппом начала расти в структуре инфекционной патологии. При этом стали регистрироваться случаи коинфекции гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель работы. Представить клинический случай, демонстрирующий течение коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, в сочетании с гриппом и присоединением трех инфекционных агентов — *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Candida albicans* у молодого пациента без предикторов тяжелого течения.

Заключение. Наше клиническое наблюдение показывает значимость тщательного обследования пациента при таких респираторных вирусных инфекциях, как новая коронавирусная инфекция COVID-19, грипп A(H1N1)pdm09, при которых часто развивается поражение легких. В период подъема заболеваемости в разгар эпидемиологического сезона настороженность врача в отношении присоединения у таких пациентов бактериального процесса в легких должна оставаться на высоком уровне. Широкое распространение коронавирусной инфекции COVID-19, массовость поступлений в инфекционные и терапевтические стационары, наличие схожей рентгенологической картины легких должны настораживать врача в отношении адекватного и рационального использования противомикробных и противовирусных лекарственных средств, исключая возможности для лекарственной иммуносупрессии и последующей активации собственной флоры, способной вызвать бактериальное и грибковое поражение организма пациента.

Ключевые слова: грипп A(H1N1)pdm09, коронавирусная инфекция, COVID-19, клинический случай гриппа.

Для цитирования: Дмитренко К. А., Михайлов А. О., Симакова А. И., Петухова С. А., Сокотун С. А. Клиническое течение респираторной микст-инфекции, вызванной пятью возбудителями — SARS-CoV-2, грипп A(H₁N₁)pdm09, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida Albicans*, у молодого пациента. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 85-90. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.012>

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

Clinical course of respiratory mixed infection caused by five pathogens — SARS-CoV-2, influenza A(H₁N₁)pdm09, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans* in a young patient

Xenia A. Dmitrenko¹

Aleksandr O. Mikhailov²

Anna I. Simakova³

Svetlana A. Petukhova⁴

Svetlana A. Sokotun⁵

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, ksdmitrenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6571-4555>, eLibrary SPIN 6525-6810

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, mao1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>, eLibrary SPIN 1469-9086

³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, anna-inf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3334-4673>, eLibrary SPIN 3563-7054

⁴ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, petuhovasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0626-6366>, eLibrary SPIN 1804-3048

⁵ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, sokotun.s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>, eLibrary SPIN 8744-2166

Abstract

Background. Influenza represents a serious socio-economic problem, despite the fact that in the last 3 years the reported incidence has occurred in the form of local outbreaks. This was due to the predominant diagnosis of a new coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 and the paradigm for mono-infection in one patient. Nevertheless, real clinical practice and wide possibilities for laboratory diagnostics have shown the acceptability of several infectious agents in one person at the same time. Starting from the end of 2022, the incidence of influenza began to grow in the structure of infectious pathology. At the same time, cases of co-infection with influenza and the new coronavirus infection COVID-19 began to be recorded.

Objective. This clinical case demonstrates the course of a coronavirus infection complicated by pneumonia in combination with influenza and the addition of three infectious agents *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans* in a young patient without predictors of a severe course.

Conclusion. Our clinical observation shows the importance of a thorough examination of the patient for such respiratory viral infections as the new coronavirus infection COVID-19, influenza A(H1N1)pdm09, which often develops with lung damage. During the period of rising incidence at the height of the epidemiological season, the doctor's alertness regarding the development of a bacterial process in the lungs in such patients should remain at a high level. The widespread spread of coronavirus infection COVID-19, the massive number of admissions to infectious diseases and therapeutic hospitals, the presence of a similar X-ray picture of the lungs should alert the doctor regarding the adequate and rational use of antimicrobial and antiviral drugs, excluding the possibility of drug immunosuppression and subsequent activation of one's own flora that can cause bacterial infections and fungal infection of the patient's body.

Keywords: influenza A(H1N1)pdm09, coronavirus infection, COVID-19, clinical case of influenza.

For citation: Dmitrenko X. A., Mikhailov A. O., Simakova A. I., Petukhova S. A., Sokotun S. A. Clinical course of respiratory mixed infection caused by five pathogens — SARS-CoV-2, influenza A(H1N1)pdm09, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans* in a young patient. Lechaschi Vrach. 2024; 4 (27): 85-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.012>

Conflict of interests. Not declared.

В последние 20 лет, помимо вируса гриппа, другие респираторные вирусы, принадлежащие к семействам коронавирусов, такие как тяжелый острый респираторный синдром (SARS в 2002 г.) и ближневосточный респираторный синдром (в 2012 г.), были одними из самых тяжелых респираторных патогенов [1]. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) с 2020 г. является ведущей в заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) [2]. При этом случаи заболевания гриппом в последние несколько лет практически не встречались [3]. Если в 2020 г. грипп в Российской Федерации почти

не регистрировался, то в сезон 2021 г. наблюдались локальные вспышки гриппа H3N2 с октября по январь. Такая же тенденция отмечалась и в эпидемиологический сезон 2022-2023 гг., когда помимо гриппа A(H3N2) регистрировался сезонный грипп A(H1N1), а также был подъем заболеваемости пандемического гриппа A(H1N1)pdm09. По разным данным ряда авторов, распространенность гриппа составляет до 1% у пациентов с подтвержденным COVID-19: в странах Азии — до 4,5% и в Америке — 0,4% [4]. Тем не менее к моменту окончания 2022 г. было накоплено еще достаточно мало наблюдений по случаям коинфекции гриппа и COVID-19, что не позволяет

пока сделать однозначные выводы о течении сочетанного инфекционного процесса [5]. В данной статье рассматривается клинический случай течения гриппа A(H1N1)pdm09 у пациента с НКИ и демонстрируются особенности течения инфекционного процесса в условиях конкуренции двух вирусов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В инфекционное отделение, предназначенное для лечения коронавирусной инфекции, ГБУЗ ККБ № 2 14.12.2022 г. переведен пациент С., 24 лет, с направительным диагнозом «коронавирусная инфекция». При поступлении обращало на себя внимание нарушение поведения в виде моторного возбуждения, отсутствия социальных навыков поведения и адаптации в обществе. Пациент суетлив, не держит дистанцию с медицинским персоналом, в приемном отделении пытается войти в телесный контакт с сотрудниками, проявляет повышенный интерес к медицинской мебели, инструментам — отрывает дверцы шкафчиков, пытается спрятаться в шкаф, отбирает фонендоскоп у врача. При попытке ограничить его действия реагирует агрессивно. О пациенте известно, что он наблюдается с детства у психиатра с диагнозом «детский аутизм». По фоновому заболеванию медикаментозную терапию не получал, так как был компенсирован, нарушений поведения не было. До настоящего заболевания был адаптирован, получил образование, трудоустроен.

Заболел 05.12.2022 г. после переохлаждения, когда почувствовал недомогание, слабость, сухой малопродуктивный кашель и повышение температуры до субфебрильных цифр. Имелись нарушения поведения — бегал за кошками, появились «повадки охотника». За медицинской помощью обратился 06.12.2022 г. в связи с появлением субфебрильной температуры, сухого кашля, одышки при физической нагрузке, сердцебиения. Терапевт поликлиники поставил диагноз ОРВИ. Проведено обследование на НКИ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результат отрицательный. Назначено лечение: индукторы интерферонов, симптоматическая терапия. Эффекта от проводимого лечения не отмечалось, лихорадка сохранялась в течение недели ежедневно — максимально до 38,5 °С, нарастала слабость, одышка стала появляться при незначительной физической нагрузке, сохранялось нарушение поведения.

09.12.2022 г. на фоне интоксикации и дыхательной недостаточности пациент бежал за кошкой, упал и потерял сознание, в связи с чем его мама вызвала скорую медицинскую помощь (психиатрическую). В связи с наличием температуры и катарального синдрома пациент был доставлен в терапевтическое отделение городской больницы с направительным диагнозом «внебольничная пневмония». В приемном отделении был в сознании, но заторможен, продуктивный контакт затруднен, состояние было расценено как средней степени тяжести. Экспресс-диагностика на НКИ COVID-19 — отрицательная.

При обследовании методом мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) определяется скопление жидкости в плевральной полости справа по переднезадней поверхности объемом около 1200 мл, с выраженной компрессией легочной ткани. Картина без признаков патологических очаговых и инфильтративных изменений ткани легких, признаки бронхита. В гемограмме — лейкоцитоз от $13,3 \times 10^9/\text{л}$ до $16,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез от $10,8 \times 10^9/\text{л}$ до $12,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз от $496 \times 10^9/\text{л}$ до $516 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 46 мм/ч. Эмпирически была назначена антибактериальная (цефтриаксон 2 г — 2 раза в день внутривенно) и антипиретическая

терапия (парацетамол до 4 г в сутки), противовирусная терапия (умифеновир — 200 мг 4 раза в день), противокашлевое средство (бутамирата цитрат — 20 мг 3 раза в день). На фоне проводимой терапии состояние с отрицательной динамикой.

13.12.2022 г. состояние резко ухудшилось — лихорадка достигла 39,0 °С с потрясающими ознобами, резко выросла общая слабость, появилась одышка, отмечалась эмоциональная лабильность пациента с признаками возбуждения в вечернее и ночное время, нарушение сна, стал отказываться от еды, утверждая, что она безвкусная, а значит, отравленная. Повторно проведено обследование методом ПЦР на SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках — результат положительный.

В приемном отделении нашего учреждения повторно выполнена экспресс-диагностика НКИ COVID-19 и гриппа — результаты на SARS-CoV-2 и грипп (Flu) A положительные, в дальнейшем методом ПЦР выявлена РНК гриппа A(H1N1)pdm09. Назначена терапия согласно актуальной версии временных клинических рекомендаций по лечению НКИ: противовирусная терапия (ремдесивир — 100 мг внутривенно в течение 9 дней), профилактика язвенно- и тромбообразования. Произведена смена антибактериальной терапии (цефоперазон + сульбактам — 1 + 1 г 2 раза в день внутривенно). Учитывая положительный результат экспресс-теста на грипп А, пациенту был назначен осельтамивир — 150 мг 2 раза в день перорально.

По результатам обследования в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение С-реактивного белка (до 300,7 мг/л), умеренно выраженный цитолитический синдром (табл. 1), низкий уровень креатинина, повышение уровня D-димера, фибриногена, прокальцитонина.

В клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, на фоне проводимого лечения отмечалась незначительная тенденция к снижению (табл. 2), обращал на себя внимание тромбоцитоз.

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови пациента С. [таблица составлена авторами] / Indicators of biochemical blood analysis of patient S. [table compiled by the authors]

Параметр (референтное значение)	15.12	21.12	28.12
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л (2,0-35,0)	67	92,2	40,0
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л (2,0-40,0)	90	108,1	51,0
Гамма-глутамилтранспептидаза, МЕ/л (8-61)	70	77	
С-реактивный белок, мг/л (0,0-5,0)	300,7	264,3	31,6
Билирубин общий, ммоль/л (5,0-21,0)	24,8	23	
Общий белок, г/л (65,0-85,0)	67,6	61,0	70
Мочевина, ммоль/л (1,7-8,3)	3,8	4,23	3,8
Креатинин, ммоль/л (44,0-80,0)	72	70,0	35,0
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л (1,0-248,0)	250	200	180
Глюкоза, ммоль/л (3,5-6,1)	4,9		5,0
Альбумин, г/л (35,0-52,0)	33,9	35,3	
Натрий, ммоль/л (135,0-148,0)	129,9	134,6	133,5
Калий, ммоль/л (3,5-5,3)	5,10	5,0	4,0
Протромбиновое время, сек (10,4-12,6)	17,0	15	12,0
Фибриноген по Клауссу, г/л (1,8-3,5)	8,4	6,4	5
Протромбиновый индекс, % (70,0-130,0)	83	85	89
D-димер, нг/мл (0-250)	4150		1257
Прокальцитонин, нг/мл (0,0-0,1)	0,2		0,1

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови пациента С. [таблица составлена авторами] / Clinical blood test parameters of patient S. [table compiled by the authors]

Параметр (референсное значение)	09.12	15.12	19.12	23.12	26.12
Лейкоциты, $10^{12}/л$ (4,0-10,0)	13,3	12,3	10,3	12,34	8,8
Базофилы, % (0,0-1,0)	0	0,2	0,1	0,2	0,5
Базофилы абс., $10^9/л$ (0,0-0,1)	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04
Эозинофилы, % (0,5-5,0)	1,0	0,05	0,7	0,6	1,8
Эозинофилы абс., $10^9/л$ (0,02-0,5)	0,12	0,4	0,1	0,08	0,16
Моноциты, % (3,0-12,0)	5	4,5	2,6	6,7	6,8
Моноциты абс., $10^9/л$ (0,12-1,2)	0,68	0,56	0,35	0,83	0,6
Лимфоциты, % (20,0-40,0)	11	11,2	11,5	13,9	16,1
Лимфоциты абс., $10^9/л$ (0,8-4,0)	1,49	1,39	1,53	1,71	1,43
Нейтрофилы, % (50,0-70,0)	82	83,7	85,1	78,6	74,8
Нейтрофилы абс., $10^9/л$ (2,0-7,0)	10,8	10,34	11,3	9,69	6,64
Тромбоциты, $10^9/л$ (100,0-300,0)	496	536	552	538	299
Гематокрит, 0% (37,0-54,0)	37	36,9	37,5	36,8	45,6
Гемоглобин, г/л (110,0-160,0)	117	118	119	119	146
Эритроциты, $10^9/л$ (3,5-5,5)	3,94	4,04	4,09	4,1	5,15
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (2-20)	46	65	52	62	32

В связи с явлениями сохраняющейся дыхательной недостаточности и лихорадки 15.12.2022 г. была повторно выполнена КТ органов грудной клетки, по результатам которой определялась отрицательная динамика: в правой плевральной полости два осумкованных объема жидкости. Первый до 500 мл, неправильной формы, расположен в виде широкого пояса от 1-го межреберья по окологрудинной линии до 9-го межреберья по задней подмышечной линии, с тонким затеком в междолевую щель. Второе осумкование — около 250 мл, округлой формы, расположено на протяжении 6-10 межреберий по лопаточно-околопозвоночной линии. Значительная часть нижней доли правого легкого компремирована, с визуализацией участков уплотнения по типу матового стекла и консолидации в наддиафрагмальных сегментах нижней доли правого легкого; в S_6 и S_8 , а также в средней доле визуализируются дисковидные ателектазы, множественные перибронхиальные узелки. Левое легкое прозрачно на всем протяжении. Заключение: осумкованный плеврит справа, полисегментарная пневмония, инфекционный бронхит в нижней доле правого легкого (рис.). Осмотрен торакальным хирургом, проведена пункция правой плевральной полости, получены следы старой крови, расценена как посттравматическая.

На фоне проводимого противовирусного и антибактериального лечения состояние пациента было с разнонаправленной динамикой. Постепенно уменьшились лихорадка в вечернее время — с $39^\circ C$ до $37,0-37,5^\circ C$, слабость и одышка.

По лабораторным параметрам нарастали показатели белков острой фазы.

Вечером 21.12.2022 г. пациент стал отмечать дискомфорт в грудной клетке, усилилась одышка, появился кашель с мокротой (прожилки крови) и вновь поднялась температура до $39,8^\circ C$, в связи с чем была повторно проведена КТ органов грудной клетки. При обследовании: в сравнении с данными от 15.12.2022 г. — без динамики.

В результатах микробиологического исследования мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы был выявлен рост *Streptococcus pneumoniae* 10^6 КОЕ, при проведении пневмотеста на *Mycoplasma pneumonia* — результат положительный. Из пунктата плевральной полости выявлен рост *Candida albicans* 10^6 КОЕ. Микробиологическое обследование мокроты на микобактерии туберкулеза: кислотоустойчивых микобактерий в трех образцах мокроты не обнаружено.

Окончательный клинический диагноз. Основной диагноз: коронавирусная инфекция (*SARS-CoV-2*), микст-грипп А(*H1N1*)pdm09 средней степени тяжести.

Осложнение: правосторонняя полисегментарная вирусно-бактериально-грибковая пневмония (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Candida albicans*). Посттравматический гемоторакс справа.

Фоновый диагноз: детский аутизм.

В лечении: добавлен антибактериальный препарат азитромицин — 500 мг 1 раз в день внутривенно, а также противогрибковый препарат вориконазол — 200 мг 2 раза в день перорально.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования лихорадки, снижения лейкоцитоза, острофазных белков, тромбоцитоза. К 25.12.2022 г. нормализовалась температура, значительно уменьшились одышка, слабость. 27.12.2022 г. пациенту выполнена КТ органов грудной клетки. При обследовании: в сравнении с данными обследования от 15.12.2022 г., 22.12.2022 г. в правой плевральной полости сохраняется осумкованный объем жидкости, значительно уменьшившийся в размере (до 30 мл). В нижней доле правого легкого участки уплотнения по типу матового стекла и консолидации в наддиафрагмальных сегментах; в S_6 и S_8 визуализируются дисковидные ателектазы, множественные перибронхиальные узелки, явления бронхита. Левое легкое прозрачно на всем протяжении. Заключение: осумкованный плеврит справа, полисегментарная пневмония в нижней доле правого легкого. При получении отрицательных молекулярно-биологических результатов был выписан. В дальнейшем наблюдался терапевтом по месту жительства. Период восстановления был длительный, периодически регистрировалась субфебрильная температура, сохранялись одышка, астения. Повторная КТ органов грудной клетки через 3 месяца — сохранялись изменения (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай интересен по нескольким причинам.

Во-первых, в раннем периоде видоизменился психический статус пациента, что может быть связано с нейротоксическим воздействием двух вирусов — *SARS-CoV-2* и гриппа А(*H1N1*)pdm09 на фоне аутизма. Заболевание привело к декомпенсации психического состояния пациента. Эти проявления согласовываются с ранее полученными нами данными о психических нарушениях и нейровоспалении у пациентов в острый период коронавирусной инфекции [6].

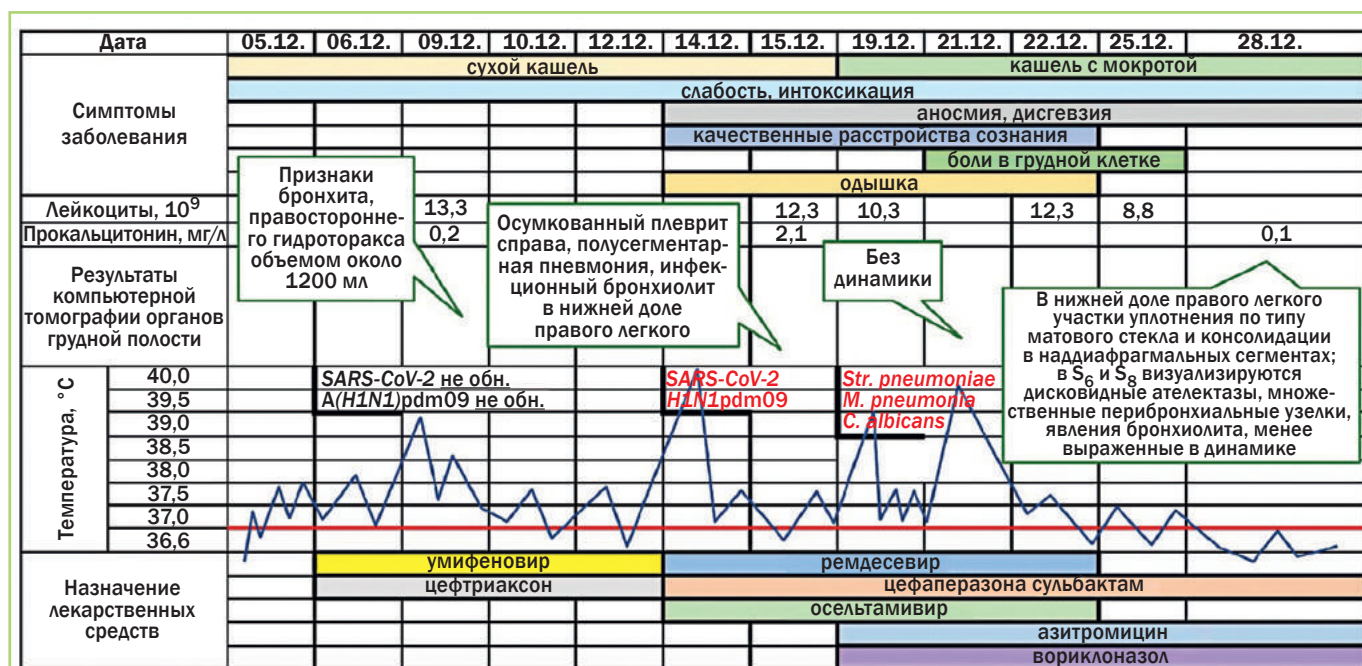


Рис. Динамика клинических и лабораторных показателей [составлено авторами] / Dynamics of clinical and laboratory parameters [compiled by the authors]

Во-вторых, длительное волнообразное течение, с температурной кривой по типу гектической, нехарактерное для каждой отдельной инфекции, было связано с наличием пяти возбудителей, что затруднило и затянуло этиологическую верификацию. Считается, что у одного пациента одновременно не может быть два патогенных респираторных вируса [7], также стандартами ведения и клиническими рекомендациями не предусматривается при выявлении одного этиологического агента расширенный поиск других вирусов. Более того, случаи микст-инфекций отсутствуют в стандартах ведения пациентов, что ограничивает диагностические возможности и притупляет настороженность врачей. Конкретно в этом случае каждая волна лихорадки являлась поводом для пересмотра диагностической концепции и выявления причин изменения состояния пациента.

В-третьих, ситуация в отношении назначения антибактериальных препаратов у данного пациента была неоднозначна. С одной стороны, в начале заболевания отсутствовали признаки бактериальной инфекции дыхательных путей, что не предполагало назначения антибактериальных препаратов. Однако наличие гемоторакса обусловило необходимость в подключении антибактериальных препаратов в целях профилактики гнойных осложнений со стороны плевры вместе с назначением универсального противовирусного препарата (умифеновир). Данная комбинация, вероятнее всего, оказалась нерациональной, что привело к присоединению бактериальной и грибковой флоры или реактивации собственной флоры [8].

В-четвертых, период реконвалесценции продолжался в течение длительного времени, характеризовался периодическим субфебрилитетом, сохраняющейся одышкой, длительной астенией. Отсутствие динамики на КТ органов грудной клетки, по всей видимости, было связано с персистенцией бактериальных агентов, которые не были подтверждены [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение таких респираторных вирусных инфекций, как НКК COVID-19, грипп A(H1N1)pdm09, часто сопровождается поражением легких. В период подъема заболеваемости в разгар эпидемиологического сезона настороженность врача в отношении присоединения у таких пациентов бактериального процесса в легких должна оставаться на высоком уровне. Широкое распространение НКК COVID-19, массовость поступлений в инфекционные и терапевтические стационары, наличие схожей рентгенологической картины легких должны настраивать врача на адекватное и рациональное использование противомикробных и противовирусных лекарственных средств, исключая возможности для лекарственной иммуносупрессии и последующей активации собственной флоры, которая будет выступать в роли инфицирующего агента при развитии бактериальных осложнений [10]. **ЛБ**

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Лечащий Врач».

Patient Consent

The patient has voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in anonymized form in the journal Lechaschi Vrach.

Вклад авторов:

Дмитренко К. А., Михайлов А. О. — концепция статьи.
Симакова А. И., Сокотун С. А. — разработка дизайна исследования.
Дмитренко К. А., Михайлов А. О. — написание текста.
Дмитренко К. А., Михайлов А. О. — сбор и обработка материала.
Дмитренко К. А., Михайлов А. О. — анализ материала.
Сокотун С. А., Петухова С. А. — редактирование.
Симакова А. И., Петухова С. А. — утверждение окончательного варианта статьи.

Contribution of authors:

Dmitrenko X. A., Mikhailov A. O. — concept of the article.
Simakova A. I., Sokotun S. A. — research design development.
Dmitrenko X. A., Mikhailov A. O. — text writing.
Dmitrenko X. A., Mikhailov A. O. — collection and processing of material.
Dmitrenko X. A., Mikhailov A. O. — fnalysis of the material.
Sokotun S. A., Petukhova S. A. — editing.
Simakova A. I., Petukhova S. A. — approval of the final version of the article.

Литература/References

1. Pinky L., Dobrovolny H. M. SARS-CoV-2 coinfections: could influenza and the common cold be beneficial? Journal of Medical Virology. 2020; 11 (92): 2623-2630.
2. Ma L., Han X., Ma Yu. et al. Decreased influenza vaccination coverage among Chinese healthcare workers during the COVID-19 pandemic. Infectious Diseases of Poverty. 2022; 1 (11): 1-11.
3. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B. M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. Annals of Translational Medicine. 2020; 7 (8): 497-499.
4. Полуэктова В. Б., Бурдова Е. Ю., Филатова А. П. и др. Сочетанное течение COVID-19 и гриппа: клиническая картина, диагностика, лечение. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020; 3 (25): 132-138. Poluektova V. B., Burdova E. Y., Filatova A. P., et al. Combined course of COVID-19 and influenza: clinical picture, diagnosis, and treatment. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2020; 3 (25): 132-138. (In Russ.)
5. Готвянская Т. П., Мукашева Е. А., Ноздрачева А. В. и др. Заболеваемость и популяционный иммунитет к гриппу и ОРВИ в условиях пандемии COVID-19. Санитарный врач. 2023; 3: 153-163. Gotvyanskaya T. P., Mukasheva E. A., Nozdracheva A. V., et al. Incidence and population immunity to influenza and acute respiratory viral infections in the COVID-19 pandemic. Sanitarnyi vrach. 2023; 3: 153-163. (In Russ.).
5. Шведова Т. Н., Коптева О. С., Кударь П. А. и др. Роль коинфекции вирусами гриппа при тяжелом течении COVID-19. Медицинский академический журнал. 2021; 3 (21): 159-164. Shvedova T. N., Kopteva O. S., Kudary P. A., et al. Role of co-infection with influenza viruses in the severe course of COVID-19. Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2021; 3 (21): 159-164. (In Russ.).
6. Михайлов А. О. и др. Клинические проявления астенического синдрома после коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Журнал инфектологии. 2023; 2 (15): 60-67. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67> Mikhailov A. O., Sokotun S. A., Plekhova N. G., Simakova A. I., Beniova S. N., Petukhova S. A., Machtareva E. S., Bedareva A. S. Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. Zhurnal Infektologii. 2023; 15 (2): 60-67. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67>. (In Russ.)
7. Калужин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции. Современные вызовы. Противовирусный ответ. Иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014. Kaluzhin O. V. Acute respiratory viral infections. Modern challenges. Antiviral response. Immunoprofilaktika i immunoterapiya. MOSCOW: MIA, 2014.
8. Сурков А. Н. Проблема антибиотик-ассоциированной диареи в практике врача-педиатра. Практика педиатра. 2013; 5: 22-28. Surkov A. N. The problem of antibiotic-associated diarrhea in the practice of a pediatrician. Praktika pediatri. 2013; 5: 22-28. (In Russ.).
9. Душаева Л. Ж. Роль и значение Л-форм бактерий в инфекционной патологии и иммунологии. Наука и современность. 2011; 13-1: 49-53. Dushaeva L. Zh. Role and importance of L-forms of bacteria in infectious pathology and immunology. Nauka i sovremennost. 2011; 13-1: 49-53. (In Russ.).
10. Иванис В. А., Попов А. Ф. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023; 2: 54-59. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-2-54-59>

Ivanis V.A., Popov A.F. An analysis of COVID-19-associated deaths in Primorsky Krai. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2023; (2): 54-59. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-2-54-59>. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Дмитренко Ксения Александровна, ассистент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 690002, Владивосток, просп. Острькова, 2; ksdmitrenko@mail.ru

Михайлов Александр Олегович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 690002, Владивосток, просп. Острькова, 2; mao1991@mail.ru

Симакова Анна Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 690002, Владивосток, просп. Острькова, 2; anna-inf@yandex.ru

Петухова Светлана Андреевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 690002, Владивосток, просп. Острькова, 2; petuhovasv@mail.ru

Сокотун Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 690002, Владивосток, просп. Острькова, 2; sokotun.s@mail.ru

Information about the authors:

Xenia A. Dmitrenko, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; ksdmitrenko@mail.ru

Aleksandr O. Mikhailov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; mao1991@mail.ru

Anna I. Simakova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; anna-inf@yandex.ru

Svetlana A. Petukhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: petuhovasv@mail.ru

Svetlana A. Sokotun, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; sokotun.s@mail.ru

Поступила/Received 21.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.12.2023

Принята в печать/Accepted 28.03.2024

Неврологические осложнения при гнойных синуситах

З. Н. Ловпаче¹

И. В. Хулаев²

П. Б. Кунбутаева³

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, lovpache.zarema@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7984-6161>

² Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, ibrazub07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4287-8597>

³ Республиканская детская клиническая больница, Нальчик, Россия, Kunbutaeva.patimat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9643-3472>

Резюме

Введение. Клиническая особенность гнойного синусита — распространенного, но часто недооцениваемого заболевания — привлекает значительное внимание из-за его способности вызывать тяжелые неврологические осложнения. Хотя оно часто встречается в отоларингологической практике, тем не менее может сопровождаться тяжелыми неврологическими последствиями.

Результаты. Проведен всесторонний анализ клинических случаев, диагностических методов и терапевтических вмешательств, что позволяет лучше понять патогенез, прогрессирование и лечение этих осложнений. На пересечении отоларингологии и неврологии представлены сложности диагностики и лечения таких состояний, как менингит, внутричерепные абсцессы и тромбоз кавернозного синуса, вторичный по отношению к гнойному синуситу. В ретроспективном и проспективном аспектах рассмотрены истории болезни за пять лет, тщательно выявляются и анализируются случаи неврологических осложнений. Подробно рассмотрены диагностические стратегии точной диагностики и оценки степени синусита и его неврологического поражения с акцентом на использование передовых методов визуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография высокого разрешения.

Заключение. Современные исследования и научные данные о гнойном синусите дают полное представление о патологии заболевания, методах диагностики и терапевтических подходах. В них подчеркивается необходимость составления индивидуального плана лечения с учетом тяжести заболевания, общего состояния здоровья пациента, а также потенциальных рисков и преимуществ различных методов лечения. Такой комплексный подход, основанный на последних научных данных, имеет решающее значение для эффективного лечения гнойного синусита и его осложнений.

Ключевые слова: гнойный синусит, неврологические осложнения, диагностическая визуализация, антибактериальная терапия, хирургические вмешательства.

Для цитирования: Ловпаче З. Н., Хулаев И. В., Кунбутаева П. Б. Неврологические осложнения при гнойных синуситах. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 91-96. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.013>

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

Neurological complications in purulent sinusitis

Zarema N. Lovpache¹

Ibragim V. Khulaev²

Patimat B. Kunbutaeva³

¹ Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, lovpache.zarema@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7984-6161>

² Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, ibrazub07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4287-8597>

³ Republican Children's Clinical Hospital, Nalchik, Russia, Kunbutaeva.patimat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9643-3472>

Abstract

Background. The clinical feature of purulent sinusitis, a common but often underdiagnosed disease, has received considerable attention due to its ability to cause severe neurological complications. Although it is often encountered in otolaryngological practice, it can nevertheless be accompanied by severe neurological consequences.

Results. A comprehensive review of clinical cases, diagnostic techniques, and therapeutic interventions was performed to provide insight into the pathogenesis, progression, and treatment of these complications. Drawing on the intersection of otolaryngology and neurology, the complexities of diagnosing and treating conditions such as meningitis, intracranial abscesses, and cavernous sinus thrombosis second-

ary to purulent sinusitis are presented. Case histories for five years were reviewed in a retrospective and prospective manner, and cases of neurological complications were carefully identified and analyzed. Diagnostic strategies for accurately diagnosing and assessing the extent of sinusitis and its neurological involvement are reviewed in detail, with an emphasis on the use of advanced imaging techniques such as high-resolution CT and MRI.

Conclusion. Modern research and scientific data on purulent sinusitis provide a complete understanding of the pathology of the disease, diagnostic methods and therapeutic approaches. They emphasize the need for an individualized treatment plan that takes into account the severity of the disease, the patient's overall health, and the potential risks and benefits of various treatment methods. This comprehensive approach, based on the latest scientific evidence, is critical for the effective treatment of purulent sinusitis and its complications.

Keywords: purulent sinusitis, neurologic complications, diagnostic imaging, antibiotic therapy, surgical interventions.

For citation: Lovpache Z. N., Khulaev I. V., Kunbutaeva P. B. Neurological complications in purulent sinusitis. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 91-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.013>

Conflict of interests. Not declared.

В терапевтическом аспекте исследования проанализирована эффективность различных схем лечения, включая антибиотикотерапию (АБТ) и хирургические вмешательства, с оценкой их результатов и возможных побочных явлений. Исследование также включает лабораторный анализ выделенных патогенов, что способствует лучшему пониманию микробной картины и профилей резистентности при гнойном синусите. Данная статья представляет собой ценный вклад в медицинскую литературу о гнойном синусите, особенно в связи с его потенциальной способностью вызывать серьезные неврологические осложнения. Предлагая подробное рассмотрение клинических случаев и современных методов лечения, статья углубляет понимание этого многогранного заболевания и подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к его лечению.

Клиническая загадка гнойного синусита — распространенного, но часто недооцениваемого заболевания — привлекает значительное внимание из-за его способности вызывать тяжелые неврологические осложнения. Данная патология, характеризующаяся скоплением гноя в околоносовых пазухах, возникает не только как самостоятельная отоларингологическая проблема, но и как предвестник сложных неврологических проявлений [3]. Сложная патофизиология гнойного синусита предрасполагает к целому спектру неврологических заболеваний, что требует глубокого понимания этого состояния [1].

Эпидемиологическая значимость гнойного синусита связана с его высокой распространенностью и последующей нагрузкой на общество и здравоохранение. Этиологические факторы от бактериальных до грибковых патогенов создают разнообразный клинический ландшафт в педиатрической популяции [5]. Кроме того, склонность этого заболевания к таким тяжелым осложнениям, как абсцессы головного мозга и менингит, повышает актуальность его клинического лечения [6]. Гнойный синусит представляет собой серьезную проблему из-за сложности лечения и диагностики, а также появления антиотоксикорезистентных штаммов [11]. Критичность установления точного и своевременного диагноза, снижающего риск неврологических последствий, является постоянной темой в литературе, подчеркивающей взаимосвязь между отоларингологическим опытом и неврологической бдительностью.

Гнойный синусит — воспалительное заболевание околоносовых пазух, характеризующееся скоплением гнойного материала, — представляет значительный клинический интерес. Данное патологическое состояние возникает в результате сложного взаимодействия микробной инвазии и последующего иммунного ответа, что отражает многофакторную этиологию заболевания [1]. Этиологический спектр включает преимуще-

ственно бактериальные патогены, также зарегистрированы случаи грибковой и вирусной этиологии, что иллюстрирует разнообразие микробиологических аспектов, обуславливающих патогенез заболевания. Эпидемиологический профиль гнойного синусита свидетельствует о его значительной распространенности, охватывающей различные демографические и географические регионы [7]. Такая распространенность подчеркивает значимость этого заболевания для общественного здравоохранения, последствия которого простираются от индивидуальных до более широкого воздействия на систему здравоохранения. Стоит отметить повышенную восприимчивость педиатрического населения, которое особенно подвержено внутричерепным осложнениям гнойного синусита [5].

Эпидемиологические тенденции также отражают влияние экологических факторов, таких как загрязнение городской среды и воздействие аллергенов на заболеваемость и тяжесть гнойного синусита [11]. Этот аспект имеет решающее значение для понимания распространения заболевания и разработки эффективных профилактических стратегий. Кроме того, развивающаяся антиотоксикорезистентность (АБР), вызывающая все большую озабоченность при лечении бактериальных синуситов, усложняет их терапию, требуя постоянной переоценки терапевтических подходов. Таким образом, определение гнойного синусита, основанное на его этиологическом разнообразии и эпидемиологической значимости, представляет собой убедительную историю в клинической медицине. Понимание этих аспектов жизненно важно для разработки тонких диагностических и терапевтических стратегий, направленных на решение проблем индивидуального и общественного здравоохранения, связанных с этим заболеванием.

Непростая связь между синуситом и неврологическими осложнениями представляет собой значительную область клинических проблем. Синусит, особенно в его гнойной форме, может привести к тяжелым неврологическим последствиям, и это явление широко описано в медицинской литературе. При этом инфекционные агенты, вызывающие синусит, могут нарушать барьеры между пазухами и центральной нервной системой (ЦНС), приводя к таким состояниям, как менингит, внутричерепные абсцессы и тромбоз кавернозных синусов [1]. Склонность синуситов к подобным неврологическим последствиям подчеркивает уязвимость педиатрической популяции перед этими осложнениями, а значит, и критическую необходимость ранней диагностики и вмешательства [5].

Анатомическая близость околоносовых пазух к полости черепа играет ключевую роль в этой взаимосвязи, а распространение инфекции облегчается этой близостью [8]. Кроме того, доказано, что этиологические агенты синусита (от бактерий до грибов) обладают свойственной им способностью

вторгаться в нервную ткань и поражать ее, приводя к целому спектру неврологических проявлений. Этот аспект обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению синуситов с учетом как отоларингологических, так и неврологических аспектов [6]. Результаты эпидемиологических исследований указывают на частоту риногенных осложнений, возникающих при синуситах, что еще больше усиливает важность понимания этой взаимосвязи для эффективного клинического лечения [11].

Следует отметить, что связь между синуситом и неврологическими осложнениями свидетельствует о сложности этой патологии и ее способности вызывать значительную заболеваемость. Данные авторитетных источников подчеркивают необходимость бдительности в диагностике и применения мультидисциплинарного подхода для предотвращения и лечения этих тяжелых осложнений.

Неврологические осложнения, возникающие при гнойном синусите, представляют собой серьезную клиническую проблему, неразрывно связанную с близостью и природой околоносовых пазух. Воспалительный процесс при гнойном синусите, если его не остановить, может выйти за пределы пазух, вызвав тяжелые неврологические последствия [1]. В работах исследователей описывается патогенез этих осложнений, подчеркивается роль микробной транслокации и медиаторов воспаления в прорыве черепного барьера и поражении нервных структур [1].

Такая прогрессия требует серьезности понимания и устранения этих осложнений в клинической практике. Одним из самых грозных неврологических осложнений является менингит, при котором воспаление распространяется на менинги — защитные оболочки головного и спинного мозга [5]. Этому способствует анатомическая близость пазух к мозгу, при этом основными патогенетическими путями являются прямое распространение или тромбофлебит [5]. Клинически менингит проявляется такими характерными симптомами, как головная боль, лихорадка, ригидность шеи и изменение психического статуса. Люмбальная пункция для анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) имеет решающее значение в диагностике, так как она выявляет такие характерные изменения, как повышенное количество лейкоцитов и белка, а также снижение уровня глюкозы.

Церебральный абсцесс — еще одно критическое осложнение, связанное с образованием заполненных гноем карманов в тканях мозга, при этом данный сценарий связан со сложностью лечения и необходимостью раннего хирургического вмешательства в некоторых случаях [6]. Тромбоз кавернозного синуса — редкое, но опасное для жизни состояние, при котором тромб формируется в этом анатомическом образовании — крупной вене у основания мозга, что может привести к серьезным осложнениям, включая потерю зрения и симптомы, похожие на инсульт [8]. Кроме того, вовлечение черепных нервов, приводящее к нейропатиям, представляет собой еще одну грань этих осложнений в рамках различных проявлений этих поражений и трудностей их клинической диагностики [9].

Ряд исследований посвящен патогенезу церебрального абсцесса, который обычно включает гематогенное или прямое распространение инфекции из близлежащих синуситов [6]. Клиническая картина варьирует в зависимости от локализации абсцесса, но часто включает очаговый неврологический дефицит, судороги и признаки повышения внутричерепного давления. Диагностическая визуализация, особенно компьютерная или магнитно-резонансная томография (КТ или МРТ) с контрастным усилением, играет ключевую роль в выявлении подобных абсцессов.

Пациенты могут предъявлять жалобы на боль в орбите, офтальмоплегия, проптоз и снижение зрения. Диагностика производится в основном рентгенологическая, при этом для визуализации тромбированного синуса предпочтение отдается МРТ или КТ-венографии. Также могут возникать нейропатии, затрагивающие черепные нервы, прилежащие к синусам, и проявляющиеся такими симптомами, как лицевая боль, онемение и мышечная слабость (в зависимости от пораженного нерва) [9]. Для подтверждения диагноза часто используются электрофизиологические исследования и тесты нервной проводимости. Следует отметить, что неврологические осложнения гнойного синусита представляют собой целый спектр патологий, каждая из которых требует глубокого понимания патогенеза, клинической картины и диагностических подходов. Подобные знания, предоставленные ведущими медицинскими специалистами, необходимы для эффективного ведения и лечения больных этими серьезными заболеваниями.

Диагностика гнойного синусита, особенно при оценке возможности неврологических осложнений, требует сочетания лабораторных исследований и современных методов визуализации. Тщательное лабораторное обследование, включающее полный анализ крови, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, необходимо для оценки воспалительного статуса и наличия инфекции [1]. Кроме того, микробиологические культуры из аспиратов пазух могут сыграть решающую роль в идентификации возбудителя и назначении АБТ. Что касается диагностической визуализации, следует подчеркнуть роль КТ в определении степени поражения пазух и выявлении любого внутричерепного распространения инфекции [5]. КТ позволяет получить детальное изображение костных структур пазух, что помогает выявить синусит и его осложнения. МРТ особенно ценна для оценки изменений мягких тканей (в том числе внутричерепных структур) и абсцессов или менингита [6]. МРТ предпочтительнее КТ из-за более высокого контрастного разрешения мягкотканых структур и способности определять степень распространения инфекции без воздействия ионизирующего излучения.

Кроме того, следует отметить полезность рентгеновской визуализации при первичной оценке, хотя она менее информативна по сравнению с КТ и МРТ в сложных случаях [8]. При орбитальных осложнениях можно использовать орбитальное ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ для визуализации степени поражения орбиты [9]. С точки зрения дифференциальной диагностики необходимо тщательное обследование, чтобы отличить гнойный синусит от других состояний, таких как мигрень, кластерная головная боль или другие причины лицевой боли [10]. Это особенно важно в тех случаях, когда клиническая картина нетипична или когда ответ на стандартное лечение неадекватен. Следует отметить, что диагностика гнойного синусита и его неврологических осложнений требует многогранного подхода, сочетающего подробные лабораторные исследования с современными методами визуализации. Эта комплексная диагностическая стратегия, поддерживаемая различными медицинскими экспертами, имеет решающее значение для точной диагностики, эффективного планирования лечения и терапии возможных осложнений.

Лечение гнойного синусита, особенно в контексте предотвращения неврологических осложнений, предполагает тщательный подход, включающий консервативную терапию, возможные хирургические вмешательства и профилактические стратегии. В этой связи следует говорить о важности АБТ, подобранной с учетом выявленных или предполагаемых

возбудителей как краеугольного камня лечения гнойного синусита [1]. При выборе антибиотиков следует руководствоваться результатами культурального исследования, если таковые имеются, или эмпирическим выбором, основанным на местных особенностях антибиотикограммы.

Наряду с АБТ необходимо использовать противовоспалительные средства и деконгестанты. Данные препараты помогают уменьшить отек слизистой, облегчить дренаж пазух и симптомы [5]. Кортикостероиды, системные или местные, могут быть использованы для уменьшения воспаления, особенно при значительном полипозе носа или сильном отеке слизистой. При недостаточности консервативных мер или при возникновении осложнений может потребоваться хирургическое вмешательство.

Показаниями к операции являются безуспешность медикаментозного лечения, подозрение на образование абсцесса, признаки костной эрозии или внутричерепного распространения [6]. Хирургические методы варьируют от функциональной эндоскопической хирургии синусов (FESS) до более обширных процедур, таких как операция Колдуэлла — Люка, в зависимости от степени и локализации заболевания. Профилактика неврологических осложнений является важнейшей задачей лечения гнойного синусита. Следует подчеркнуть важность ранней диагностики и лечения синусита для предотвращения развития более серьезных осложнений [8]. Пациентам с хроническим или рецидивирующим синуситом может потребоваться регулярное наблюдение и проведение визуализационных исследований для отслеживания любых признаков развития осложнений. Лечение гнойного синусита требует комплексной стратегии, включающей соответствующую АБТ, противовоспалительные препараты и деконгестанты, а также разумное использование хирургических вмешательств при наличии показаний. Профилактика неврологических осложнений зависит от своевременной диагностики, эффективного лечения синусита и тщательного наблюдения за любыми признаками прогрессирования заболевания.

При проведении комплексного исследования неврологических осложнений, возникающих при гнойных синуситах, была использована тщательная методология, включающая как ретроспективную, так и проспективную аналитические парадигмы. В ходе исследования были изучены истории болезни пациентов с диагнозом «гнойный синусит» за пять лет. Эти записи были тщательно проанализированы для выявления случаев неврологических осложнений с особым акцентом на менингит, внутричерепные абсцессы и тромбоз кавернозного синуса.

Диагностические критерии гнойного синусита основывались на сочетании клинической картины, рентгенологических данных и микробиологического подтверждения. КТ высокого разрешения и МРТ были основными методами визуализации, используемыми для определения степени распространения синусита и выявления любых признаков неврологического поражения. Наличие неврологических осложнений подтверждалось с помощью нейровизуализации, а также анализа СМЖ в случаях, когда подозревался менингит. Кроме того, в исследование был включен подробный анализ терапевтических подходов, применяемых в каждом случае: схема применения антибиотиков, продолжительность терапии и использование хирургических вмешательств.

Особое внимание уделялось результатам лечения, оценивалось разрешение синусита, облегчение неврологических симптомов, возникновение побочных явлений и последствий. Объединение клинических, рентгенологических и терапевти-

ческих данных позволило получить целостное представление о тонкостях патогенеза, диагностики и лечения неврологических осложнений при гнойном синусите. Этот комплексный подход был направлен на определение закономерностей и исходов, связанных с этими осложнениями, что внесло ценный вклад в существующий массив знаний в этой области.

В аналитическом обзоре клинических примеров, связанных с гнойным синуситом, выделяются несколько случаев, особенно в их презентации и лечении, освещенных количественными данными. В первом из них 45-летний пациент поступил с острым гайморитом, сопровождавшимся лихорадкой и лейкоцитозом с количеством лейкоцитов 15 000 клеток/мкл. Интересно, что у этого человека наблюдались неврологические симптомы, указывающие на менингит, включая ригидность затылочных мышц и положительный симптом Брудзинского. Анализ СМЖ выявил повышенный уровень белка (85 мг/дл) и пониженный уровень глюкозы (40 мг/дл), что соответствует бактериальному менингиту, вторичному по отношению к синуситу. Этот случай подчеркивает критическую необходимость немедленного вмешательства, о чем свидетельствует быстрое введение внутривенных антибиотиков, что привело к заметному улучшению состояния пациента в течение 72 часов.

Другой примечательный случай связан с 30-летней женщиной с хроническим этмоидальным синуситом в анамнезе, у которой появились орбитальные симптомы, включая периорбитальный отек и нарушение экстраокулярных движений. КТ количественно показала 60-процентную окклюзию верхней глазной вены, что указывало на тяжелый случай орбитального целлюлита [2, 4]. Внутривенное введение антибиотиков было начато незамедлительно, что позволило уменьшить отек на 50% в течение первых 48 часов, что стало решающим фактором в сохранении зрения пациентки и предотвращении дальнейших осложнений.

Особенно сложный случай наблюдался у ребенка 12 лет со сфеноидальным синуситом, поступившего с необычной головной болью, оцениваемой по шкале боли как 8/10, преимущественно в затылочной области. МРТ выявила абсцесс размером 2 см в клиновидной пазухе, оказывающий давление на прилегающие нервные структуры. В ходе вмешательства был применен малоинвазивный эндоскопический подход для дренирования абсцесса, что привело к значительному снижению интенсивности головной боли до 2/10 в течение недели после операции.

Эти клинические примеры дают глубокое представление о разнообразных проявлениях гнойного синусита. Они подчеркивают важность количественной оценки клинических и диагностических параметров, которые определяют терапевтический подход и существенно влияют на прогноз. Точность этих показателей, будь то температура, количество лейкоцитов или степень анатомического поражения при визуализации, служит ключевым фактором в принятии клинических решений, демонстрируя тонкое взаимодействие между объективными данными и клиническим чутьем в области отоларингологии.

На представленных КТ-снимках (рис.) видны критические находки, имеющие отношение к диагностике осложнений, связанных с синуситами. На первом снимке видно явное помутнение в полостях пазух, что свидетельствует о синусите. Плотность помутневших участков предполагает наличие гнойного материала, который, учитывая близость к нервным структурам, может быть причастен к этиологии вторичной невралгии тройничного нерва.

Данная невралгия — тяжелое невропатическое болевое расстройство, которое может быть вторичным осложнением

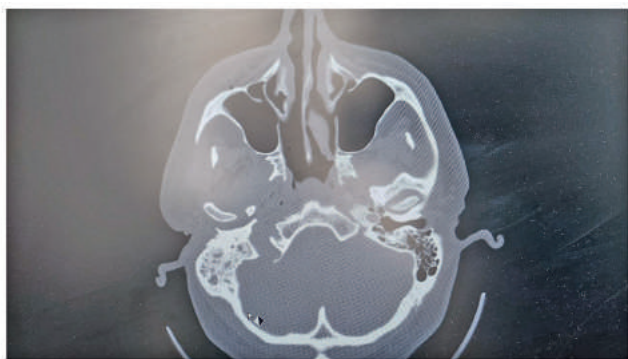


Рис. Снимки КТ [предоставлено авторами] / Computed tomography (CT) images [provided by the authors]

из-за воспаления и возможного давления, оказываемого отеком ткани пазухи на ветви тройничного нерва. Пациенты с этим заболеванием могут испытывать интенсивную колющую боль в областях, иннервируемых тройничным нервом, обычно проявляющуюся в виде мучительных головных болей, которые могут быть изнурительными.

На втором снимке КТ синоназальной области заметно обширное заболевание пазух, с почти полным опущением нескольких из них. Гайморовы пазухи, например, значительно поражены, а помутнение свидетельствует о большом количестве воспалительного экссудата, что, вероятно, способствует появлению симптомов у пациента. Вовлечение

сфеноидальной пазухи может объяснить боль, отдающую в затылочную область, которая часто отмечается при сфеноидите из-за ее расположения и иннервации.

Количественно степень опущения пазухи можно оценить по системе Лунда — Маккея, которая присваивает числовые значения в зависимости от степени окклюзии синуса, выявленной на КТ, хотя конкретные значения на этих изображениях не видны. Степень окклюзии в сочетании с клинической картиной невралгии тройничного нерва усиливает необходимость агрессивного лечения. Оно может включать назначение антибиотиков с адекватным проникновением в ЦНС, использование кортикостероидов для уменьшения воспаления и отека, а в рефрактерных случаях необходимо рассмотрение возможности хирургического вмешательства, такого как функциональная эндоскопическая хирургия пазух (FESS), чтобы ослабить давление на тройничный нерв и эффективно дренировать их.

При лечении невралгии тройничного нерва, вторичной по отношению к синуситу, противосудорожные препараты, такие как карбамазепин, часто являются первой линией для облегчения невропатической боли. Если медикаментозная терапия не помогает, могут быть рассмотрены нейрохирургические варианты, такие как микрососудистая декомпрессия, хотя они с меньшей вероятностью связаны с воспалением синуса и сосудистой компрессией корешка тройничного нерва.

Представленные КТ-снимки иллюстрируют прогрессирующее заболевание синусов с потенциальными неврологическими осложнениями. Корреляция результатов визуализации с клиническими симптомами невралгии тройничного нерва требует комплексного подхода, направленного на устранение как патологии пазух, так и возникающей невропатической боли, с использованием комбинации медикаментозных и, возможно, хирургических методов лечения.

Современные исследования, касающиеся гнойного синусита и его осложнений, демонстрируют сложное взаимодействие патофизиологических механизмов, диагностических проблем и терапевтических стратегий. Исследования позволили определить важные аспекты заболевания, предоставив ценные данные для улучшения клинической практики сведения, которые вносят вклад в понимание патогенеза гнойного синусита, особенно подчеркивая роль микробной флоры и иммунного ответа хозяина в развитии заболевания [1]. Подчеркивается сложность лечения синусита, учитывая баланс между уничтожением инфекции и сохранением нормальной флоры пазух.

Достижения в области методов визуализации произвели революцию в выявлении и лечении осложнений синусита [6]. КТ и МРТ с высоким разрешением стали незаменимыми инструментами, предоставляющими подробную анатомическую информацию, на основании которой принимаются терапевтические решения, особенно в случаях, когда рассматривается возможность инвазивного хирургического вмешательства.

Широко рассмотрены проблемы лечения гнойных синуситов, особенно в педиатрической популяции [5]. Хрупкий баланс между назначением мощных антибиотиков для борьбы с инфекцией и минимизацией возможных побочных эффектов требует тонкого понимания педиатрической фармакологии и уникальных физиологических особенностей этой демографической группы. Кроме того, проведены исследования, посвященные современным принципам диагностики и лечения орбитальных осложнений, возникающих при синусите, что дает ценное представление о лечении этих серьезных последствий [8]. Важность раннего распознавания и вмешательства в случае орбитального целлюлита или

образования абсцесса невозможно переоценить, поскольку эти состояния могут привести к необратимой потере зрения или другим тяжелым последствиям, если не принять своевременных и эффективных мер.

Таким образом, современные исследования и научные данные о гнойном синусите дают полное представление о патологии заболевания, методах диагностики и терапевтических подходах. В них подчеркивается необходимость составления индивидуального плана лечения с учетом тяжести заболевания, общего состояния здоровья пациента, а также потенциальных рисков и преимуществ различных методов терапии. Такой комплексный подход, основанный на последних научных данных, имеет решающее значение для эффективного лечения гнойного синусита и его осложнений. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution.

The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. All the authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing physical data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the work.

Литература/References

1. Бабияк В. И., Говорун М. Т., Накатис Я. А. Оториноларингология: руководство. В 2-х томах. Т. 1. СПб: ПИТЕР, 2009. С. 354-365.
Babiyak V. I., Govorun M. T., Nakatis Ya. A. Otorhinolaryngology: a guide. In 2 volumes. T. 1. SPb: PETER, 2009. Pp. 354-365. (In Russ.)
2. Байтяков В. В., Константинович К. Частота орбитальных осложнений острого гнойного синусита. Огарёв-Online. 2017; 7 (96). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-orbitalnyh-oslozhneniy-ostrogo-gnoynogo-sinusita>.
Baytyakov V. V., Konstantinovich K. Frequency of orbital complications of acute purulent sinusitis. Ogarev-Online. 2017; 7 (96). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-orbitalnyh-oslozhneniy-ostrogo-gnoynogo-sinusita. (In Russ.)
3. Гирина А. А., Карпова Е. П., Тулупов Д. А., Лепишева И. В., Заплатников А. Л. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов). Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 30-34.
Girina A. A., Karpova E. P., Tulupov D. A., Lepisheva I. V., Zaplatnikov A. L. Acute bacterial infections of the upper respiratory organs: principles of initial etiotropic therapy (coordinated position of pediatricians and otorhinolaryngologists). Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 30-34. (In Russ.)
4. Лучихина Л. А. Пре- и постсептальные орбитальные риносинусогенные осложнения. Вестник оториноларингологии. 2000; 2: 23-27.
Luchikhina L. A. Pre- and postseptal orbital rhinosinusogenic complications. Vestnik otorinolaringologii. 2000; 2: 23-27. (In Russ.)
5. Митин Ю. В. Риногенные орбитальные и внутричерепные осложнения: методические рекомендации. Киев, 1989. С. 56-100.
Mitin Yu. V. Rhinogenic orbital and intracranial complications: methodological recommendations. Kyiv, 1989. Pp. 56-100. (In Russ.)
6. Пальгин В. Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 655 с.
Palgin V. T. Otorhinolaryngology: national guide. M.: GEOTAR-Media, 2012. 655 p. (In Russ.)
7. Пальчун В. Т. Современные принципы диагностики и лечения орбитальных риносинусогенных осложнений. Вестник оториноларингологии. 2001; 2: 4-7.

- Palchun V. T. Modern principles of diagnosis and treatment of orbital rhinosinus complications. Vestnik otorinolaringologii. 2001; 2: 4-7. (In Russ.)*
8. Свистушкин В. М., Мокоян Ж. Т., Бабаева А. Э. Острый синусит: современные принципы антибактериальной терапии. МС. 2023; 7: 14-19.
Swistushkin V. M., Mokoyan Zh. T., Babaeva A. E. Acute sinusitis: modern principles of antibacterial therapy. MS. 2023; 7: 14-19. (In Russ.)
9. Чикина Е. Э., Чикин А. В. Несколько случаев наблюдения сочетанной патологии околоносовых пазух и орбиты. Вестник российских университетов. Математика. 2014; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neskolko-sluchaev-nablyudeniya-sochetannoy-patologii-okolonosovyh-pazuh-i-orbity>.
Chikina E. E., Chikin A. V. Several cases of observation of combined pathology of the paranasal sinuses and orbit. Vestnik rossiiskikh universitetov. Matematika. 2014; 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/neskolko-sluchaev-nablyudeniya-sochetannoy-patologii-okolonosovyh-pazuh-i-orbity. (In Russ.)
10. Шадыев Т. Х., Изотова Г. Н., Сединкин А. А. Острый синусит. РМЖ. 2013; 11: 567-571.
Shadyev T. Kh., Izotova G. N., Sedinkin A. A. Acute sinusitis. RMZh. 2013; 11: 567-571. (In Russ.)
11. Шляга И. Д., Сатырова Т. В., Авласенок И. В. Риногенные осложнения синуситов. Проблемы здоровья и экологии. 2006; 2 (8): 25-28.
Shlyaga I. D., Satyrova T. V., Avlasenok I. V. Rhinogenic complications of sinusitis. Problemy zdorovya i ekologii. 2006; 2 (8): 25-28. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Ловпаче Зарема Нуриединовна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; lovpache.zarema@mail.ru
Хулаев Ибрагим Владимирович, к.м.н., доцент кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; ibrazub07@mail.ru
Кунбутаева Патимат Баратовна, оториноларинголог консультативной поликлиники, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360001, Нальчик, ул. Шогенова, 32/1; Kunbutaeva.patimat@gmail.com

Information about the authors:

Zarema N. Lovpache, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of General Surgery Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; lovpache.zarema@mail.ru
Ibragim V. Khulaev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery at the Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; ibrazub07@mail.ru
Patimat B. Kunbutaeva, otorhinolaryngologist at the consulting polyclinic, State Budgetary Healthcare Institution Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 32/1 Shogenova str., Nalchik, 360001, Russia; Kunbutaeva.patimat@gmail.com

Поступила/Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 04.03.2024

Принята в печать/Accepted 07.03.2024

Повышение эффективности скрининга хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта

П. В. Селивёрстов¹

В. Б. Гриневич²

В. В. Шаповалов³

Е. В. Крюков⁴

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, seliverstov-pv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, grinevich_vb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, valshapovalov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>

⁴ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, vmeda-na@mil.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Резюме

Введение. По различным данным распространенность хронических неинфекционных заболеваний среди людей молодого возраста имеет тенденцию к росту. Зачастую это связано с изменениями образа жизни, увеличением стрессовых факторов, неправильным питанием, низкой физической активностью, наличием вредных привычек и пр. Известно, что патологическое действие основных факторов риска и формирование заболеваний начинаются в подростковом и молодом возрасте, в связи с чем особый интерес представляет разработка концепции их профилактики именно для этой группы населения. Вот почему раннее выявление и диагностика хронических неинфекционных заболеваний играют важную роль в предупреждении их прогрессирования, улучшении прогноза и качества жизни пациентов молодого возраста. Выявление факторов риска и определение степени их выраженности на раннем этапе развития заболеваний позволяют начать своевременную их коррекцию, что способствует профилактике развития осложнений. Однако низкая осведомленность о здоровье и недостаток медицинской грамотности среди этой группы населения являются препятствием для раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний у молодежи. Одним из ключевых инструментов раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний у молодых является скрининг, направленный на поиск факторов риска и первичных признаков заболевания у лиц без клинических проявлений. Скрининг может быть проведен с использованием различных методов, включая анкетирование. Внедрение автоматизированных систем скрининговой диагностики с использованием искусственного интеллекта вызывает неподдельный интерес среди молодежи. Более того, технологии искусственного интеллекта активно способствуют созданию условий для повышения качества услуг в сфере здравоохранения.

Результаты. Нами была разработана и апробирована методология дистанционного многопрофильного анкетного скрининга хронических неинфекционных заболеваний для проведения первого этапа медицинского осмотра молодого контингента. Система выделила обследуемых с высокой, средней и низкой степенью риска, а также помогла собрать предварительный анамнез на каждого обследуемого, что способствует повышению качества принятия врачебного решения и снижает субъективную его составляющую, тем самым увеличивая время непосредственного осмотра пациента. Каждый обследуемый получил персонализированные медицинские рекомендации по здоровому образу жизни с учетом выявленных у него факторов риска и степени их выраженности.

Заключение. Настоящая разработка петербургских программистов и врачей позволяет оптимизировать оказание медико-профилактической помощи населению и повысить качество обследования пациентов.

Ключевые слова: телемедицина, скрининг, хронические заболевания, факторы риска, профилактика, искусственный интеллект.

Для цитирования: Селивёрстов П. В., Гриневич В. Б., Шаповалов В. В., Крюков Е. В. Повышение эффективности скрининга хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 97-104. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.014>

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

Improving the effectiveness of screening for chronic noncommunicable diseases using artificial intelligence-based technologies

Pavel V. Seliverstov¹

Vladimir B. Grinevich²

Valentin V. Shapovalov³

Evgeniy V. Kryukov⁴

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, seliverstov-pv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>

² S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, grinevich_yb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

³ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia, valshapovalov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>

⁴ S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, vmeda-na@mil.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Abstract

Background. According to various data, the prevalence of chronic non-communicable diseases among young people tends to increase. This is often due to lifestyle changes, increased stress factors, poor nutrition, low physical activity, bad habits, etc. It is known that the pathological effect of the main risk factors and the formation of diseases begins in adolescence and young age, and therefore, the development of a concept of their prevention is of particular interest for this particular population group. In this regard, early detection and diagnosis of chronic noncommunicable diseases play an important role in preventing their progression, improving the prognosis and quality of life of young patients. Identification of risk factors and determination of their severity at an early stage of the development of diseases allows them to begin their timely correction, which contributes to the prevention of complications. However, low health awareness and lack of medical literacy among this population group is an obstacle to the early detection of chronic noncommunicable diseases in young people. One of the key tools for early detection of chronic noncommunicable diseases in young people is screening aimed at identifying risk factors and primary signs of the disease in people without clinical manifestations. Screening can be carried out using various methods, including questionnaires. The introduction of automated screening diagnostic systems using artificial intelligence is of genuine interest among young people. Moreover, artificial intelligence technologies actively contribute to the creation of conditions for improving the quality of health services.

Results. We have developed and tested a methodology for remote multidisciplinary questionnaire screening of chronic noncommunicable diseases for the first stage of medical examination of young people. The system has allocated a contingent of subjects with high, medium and low risk, and also helps to collect a preliminary medical history for each subject, which helps to improve the quality of medical decision-making and reduces its subjective component, thereby increasing the time for direct examination of the patient. Each subject received personalized medical recommendations on a healthy lifestyle, taking into account the identified risk factors and their severity.

Conclusion. The present development of St. Petersburg programmers and doctors makes it possible to optimize the provision of medical and preventive care to the population and improve the quality of patient examination.

Keywords: telemedicine, screening, chronic diseases, risk factors, prevention, artificial intelligence.

For citation: Seliverstov P. V., Grinevich V. B., Shapovalov V. V., Kryukov E. V. Improving the effectiveness of screening for chronic noncommunicable diseases using artificial intelligence-based technologies. Lechaschi Vrach. 2024; 4 (27): 97-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.014>

Conflict of interests. Not declared.

История развития профилактики в нашей стране берет начало от Октябрьской революции 1917 г. В то время перед руководителями Советского государства стояла задача сохранить здоровье рабочего класса и крестьянства, являвшихся основными строителями нового социалистического общества. В связи с этим первым наркомом здравоохранения СССР Н. А. Семашко были разработаны основные положения по развитию отечественного здравоохранения, среди которых главное место отводилось вопросам профилактики. Последняя рассматривалась не только с позиции гигиенических мероприятий, но и с позиции оздоровления населения и предупреждения развития хронических заболеваний. Уже тогда предпринимались попытки массовых профилактических осмотров населения, включая рабочих, крестьян и особенно молодежи [1].

Сегодня, по прошествии ста лет, по-прежнему одной из важнейших функций российского здравоохранения является профилактическая деятельность, в том числе с возможностью выявления заболеваний на ранних стадиях развития. Практическое разрешение этого вопроса заключается в проведении диспансеризации, которая представляет собой комплекс мер, включающих периодические осмотры специалистами, и в обследовании определенных групп населения, перечень которых регламентируется законом РФ. Поскольку в ряде стран система диспансеризации отсутствует, ее альтернатива существует в виде скрининга с применением различных методов обследования пациентов без симптомов заболеваний [2, 3].

На сегодняшний день в мире не существует единого определения понятия «скрининг». Тем не менее в 2015 г. скри-

нинг был введен в российское медицинское законодательство в качестве первого этапа программы диспансеризации [3].

Целью скрининга является снижение:

- уровня смертности посредством раннего выявления и своевременного назначения терапии;
- частоты возникновения заболевания благодаря определению предболезненных состояний и адекватной их коррекции;
- степени тяжести заболевания посредством выявления лиц с искомой болезнью и проведения эффективного лечения;
- расширение выбора вариантов лечения за счет выявления заболеваний или факторов риска (ФР) на более ранних этапах их возникновения.

Более того, скрининг позволяет сформулировать медицинские показания для проведения необходимого дополнительного осмотра и/или обследования, что безусловно помогает успешной постановке диагноза на втором этапе диспансеризации. Таким образом, скрининг в здравоохранении является мерой, направленной на своевременную диагностику начальной стадии заболеваний. Отсюда и необходимость его проведения среди здоровых людей. Сегодня известно, что эффективность скрининга во многом зависит от правильного определения ФР и степени их выраженности [4–8].

ФР являются потенциально опасными для здоровья факторами биологического, генетического, экологического, социального и поведенческого характера, окружающей и производственной среды, которые способны повышать вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода. Выделяют две группы ФР: модифицируемые и немодифицируемые. И те, и другие могут быть прямо или косвенно связаны с развитием того или иного заболевания. Однако наибольший интерес для раннего выявления заболеваний представляют модифицируемые факторы, поскольку большая их часть поддается коррекции. Немодифицируемых ФР значительно меньше: возраст, пол, генетическая и расовая предрасположенность, как известно, коррекции не поддаются. Тем не менее эти ФР необходимо учитывать для оценки и составления прогноза индивидуального, группового и популяционного риска развития заболеваний. Важно помнить, что со временем, при истощении адаптационных резервов организма, происходит переход от количественных накоплений ФР к качественным изменениям и непосредственному формированию болезни [7, 9].

На сегодняшний день известно о более чем двухстах ФР, большинство из которых взаимосвязаны и при одновременном воздействии усиливают влияние друг на друга, тем самым резко повышая риск развития заболевания. Сочетания двух и более ФР являются особенно неблагоприятными в прогностическом плане. При этом важно учитывать суммарное их влияние на состояние здоровья. В практической деятельности врачей достаточно часто приходится сталкиваться с наличием ФР нескольких заболеваний у одного пациента.

Для россиян проблема множественности ФР особенно актуальна, поскольку значительная часть населения имеет различные их сочетания. Так, наличие двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них, определяется как полиморбидность. Ее распространенность в молодом возрасте достигает 69%, в среднем — 93% и в старшем — 98%. С наибольшей частотой на практике встречается комбинация двух-трех нозологий, однако в единичных случаях возможно сочетание до 6–8 болезней одновременно. Наличие полиморбидности обуславливает сложность определения

ФР конкретного заболевания, а также дальнейшей диагностики, выбора терапии, тактики ведения и профилактики развития осложнений сочетанных патологий. В связи с этим необходима комплексная оценка состояния здоровья пациентов. Безусловно, улучшение понимания взаимодействия нескольких ФР в рамках полиморбидности является важным аспектом в оптимизации лечебно-профилактического процесса [10–12].

Сегодня доказано влияние разнообразных ФР на развитие в том числе и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Известно, что умеренное увеличение степени выраженности нескольких факторов существенно повышает риск развития ХНИЗ и смертность от них. Поэтому по рекомендации Всемирной организации здравоохранения усиливается тенденция к более активному использованию программ скрининга для выявления ХНИЗ, поскольку они имеют огромную актуальность и представляют серьезную опасность для общественного здравоохранения во всем мире.

ХНИЗ охватывают широкий спектр состояний, включающих кардиологические, гастроэнтерологические, эндокринные, пульмонологические и онкологические заболевания. В последние годы наблюдается заметный рост числа больных ХНИЗ, в том числе среди молодежи. Отчасти это связано с особенностями образа жизни, увеличением стрессовых факторов, неправильным питанием, низкой физической активностью, вредными привычками, постковидными осложнениями и пр. Нарастающая эпидемиологическая нагрузка ХНИЗ оказывает значительное влияние на качество жизни людей, особенно молодых, что создает серьезные экономические и социальные проблемы. Ключевым инструментом для решения возникшей проблемы является скрининг, направленный на раннее выявление ФР ХНИЗ в молодом возрасте, который может быть проведен с использованием разных методов, в том числе и анкетирования [9, 13, 14].

Известно, что эпидемиологические методы, включая опросные, отвечающие основным требованиям доказательной медицины, успешно применяются при проведении медицинских профилактических осмотров. При этом нужно понимать, что они не являются диагностическими, то есть с их помощью нельзя поставить диагноз того или иного заболевания, однако с высокой вероятностью можно определить степень риска его развития. Именно поэтому анкетирование включают в программы первичных профилактических медицинских осмотров населения. С их помощью достаточно легко можно сформировать группы пациентов для дальнейшего более углубленного обследования [2, 3].

Зачастую большая нагрузка и дефицит времени врача не позволяют ему детально проводить опрос и определять ФР различных заболеваний на раннем этапе их развития [15].

В соответствии с Приказами Минздрава России № 290н от 2 июня 2015 г. и № 810н от 6 августа 2020 г. нормативное время приема одного пациента участковым терапевтом в поликлинике должно составлять 15 минут. По данным наших измерений (результат анализа 100 посещений), из отведенного времени на сбор жалоб приходится 1,9 минуты, на наводящие вопросы врача — 1,1 минуты, непосредственно на осмотр больного — 3,76 минуты, измерение артериального давления (АД) и другие инструментальные исследования — 2,38 минуты, заполнение медицинской документации — 5,86 минуты. Безусловно, сбор жалоб является самым трудоемким и длительным процессом, которому врач не в силах уделить достаточно внимания при большом потоке пациентов, особенно при массовом обследовании.

Нужно признать, что при проведении последних опросов, вопросам профилактики и ведению здорового образа жизни (ЗОЖ) уделяется недостаточно внимания. Из-за этого теряется огромный пласт ценной медицинской информации, в то время как при первичном обследовании в распоряжении врача не так много объективных данных для составления заключения, чтобы пренебрегать жалобами и имеющимися ФР. Как известно, достоверность диагноза во многом зависит от качества сбора анамнеза и правильной его оценки. «Внимательно слушая больного, вы услышите его диагноз», — писал канадский ученый и реформатор здравоохранения Ослер Уильямс [16, 17].

При этом выведение за рамки приема всего нескольких функций врача, таких как сбор анамнеза и жалоб, выявление ФР, подготовка рекомендаций по ЗОЖ, позволит специалисту объективно сэкономить время и сосредоточиться на случаях с патологиями. Это поможет снизить риск врачебных ошибок, значительно повысить выявляемость пациентов из группы высокого риска и в 10 раз сократить время на обработку медицинских данных пациента при диагностике, а также значительно увеличит пропускную способность лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). А значит, внедрение в практическую деятельность таких мер, как предварительное анкетирование, использование стандартизированных опросников, может повысить эффективность своевременного выявления ХНИЗ на ранних стадиях развития. Более того, первый этап традиционной методики диспансеризации взрослого населения, согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 г. № 869н, предусматривает использование анкеты при проведении опроса пациентов. Исследования оценки эффективности анкет при проведении скрининга, в особенности для определения ФР ХНИЗ и степени их выраженности, являются актуальной задачей [17, 18].

На сегодняшний день уже понятно, что скрининг — это не то мероприятие, которым легко можно управлять с помощью ручных процессов, поскольку обработка большого объема медицинской информации требует использования современных информационных технологий (ИТ). Так, в 2021 г. в рамках работы национального проекта «Цифровая экономика» начата реализация федерального проекта «Искусственный интеллект (ИИ)» для создания условий для его развития в России [19, 20].

Благодаря реализации подобных инициатив стало возможным более широкое применение ИТ на основе ИИ в здравоохранении, что позволяет использовать цифровые платформы для имитации человеческого познания в анализе, интерпретации и понимании обширных медицинских данных. Так, по оценкам Национального центра развития ИИ при Правительстве РФ, пятая часть организаций сферы здравоохранения активно внедряет технологии на основе ИИ в практику. Согласно исследованию Индекса готовности приоритетных отраслей экономики РФ к внедрению ИИ, проведенному аналитическим центром Правительства РФ, 78% организаций, использующих ИИ, реализуют подобные возможности в рамках пилотных проектов, а 80% планируют интеграцию полноценного решения в дальнейшем [21, 22].

Таким образом, современные ИТ на основе ИИ способствуют повышению эффективности скрининга. Так, различные компьютерные программы, используя заложенные алгоритмы, способны формировать выводы и предлагать решения поставленных задач. При этом точность результа-

тов, выдаваемых электронными сервисами, в ряде случаев превышает 90%. Подобные высокие достижения позволяют выявлять ФР ХНИЗ на раннем этапе, тем самым увеличивая шанс на успех их своевременной коррекции, снижая издержки на лечение, что в целом уменьшает финансовую нагрузку на систему здравоохранения, упрощает работу врачей и повышает продолжительность и качество жизни населения [8, 23].

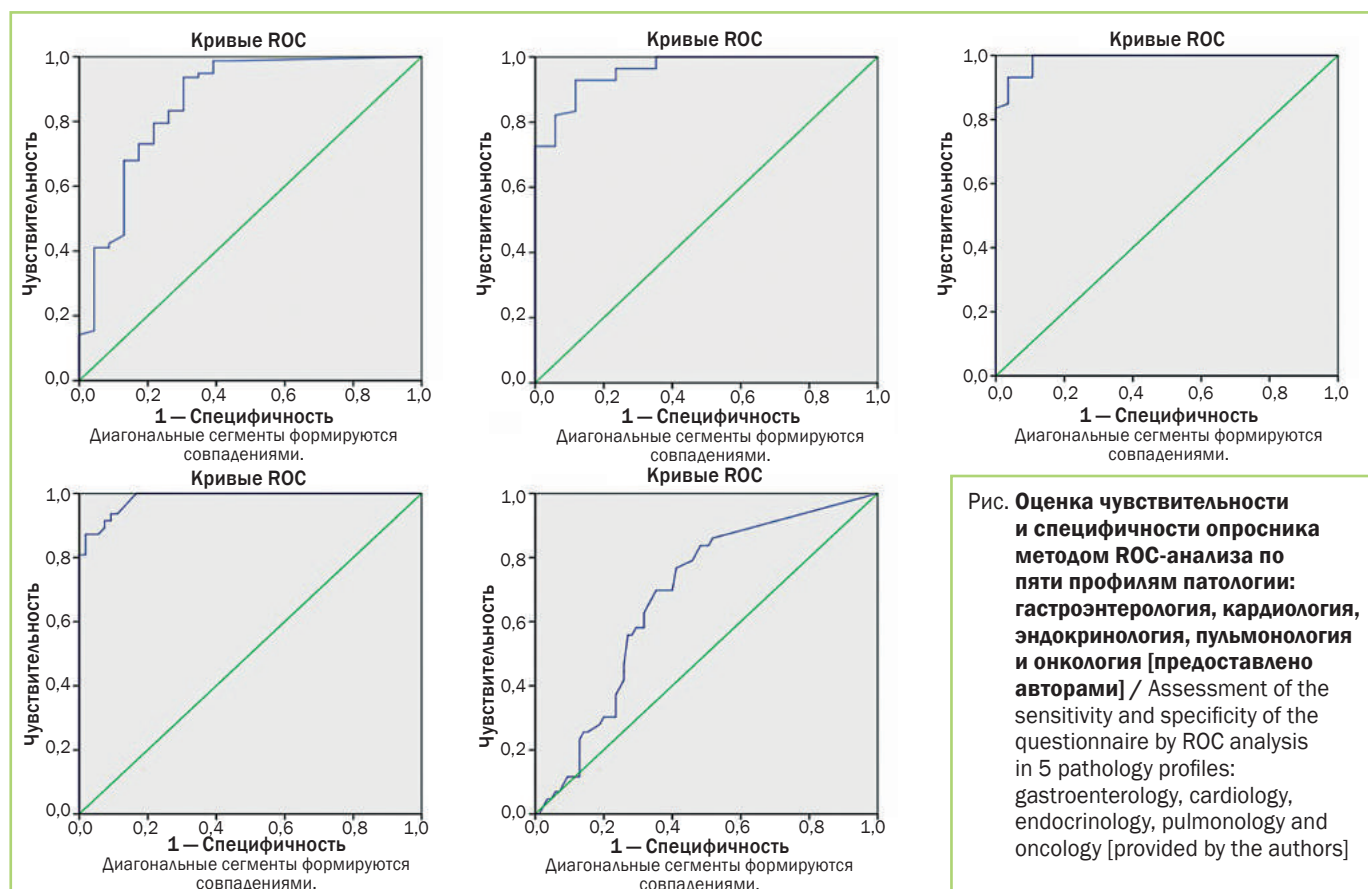
Нами была разработана и апробирована методология дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ по пяти профилям патологии (кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология и онкология), в которой для оценки ФР была применена не нозологическая единица, то есть определенное заболевание, а именно профиль патологии. Под этим словосочетанием подразумевается набор аналитических признаков, характеристик объективного обследования, жалоб, сортированных по группам нозологических форм. В основу работы системы положен холистический подход к оценке состояния здоровья обследуемого, включающий не только физические симптомы заболеваний, но и психологические, социальные причины и условия их возникновения.

Так, в предлагаемой системой анкеты сформулированы 198 информационных запросов, из которых шесть позволяют оценить физические данные обследуемого, четыре — приверженность к ЗОЖ и девять направлены на самооценку эмоционально-личностной сферы. Вопросы носят характер закрытых, то есть имеется возможность ответов «да» и «нет», ряд из них включает цепную реакцию уточняющих вопросов. Каждый оцифрованный признак нездоровья с учетом его выраженности (специфические, полуспецифические, неспецифические симптомы) получил свой «вес» и участвовал в формировании оценки каждого из пяти профилей патологии.

Все объективно констатируемые признаки каждого профиля оценивались по степени их выраженности или достоверности наличия. Программой предусмотрено, что один и тот же симптом или признак может быть отнесен к патологии нескольких систем как возникающий при поражении разных органов. В итоге были выделены три группы симптомов: специфические, то есть свойственные одной патологии, полуспецифические — для 2-3 патологий и неспецифические, которые встречаются в трех и более системах организма. Построение вопросов основывается на логике врачебного мышления и соответствует методике врачебного осмотра [7, 24].

Поскольку качество и, соответственно, результат проведенного скрининга напрямую зависят от эффективности анкеты, на первом этапе исследования нами была проведена оценка чувствительности, специфичности и валидности нашего опросника. Так, чувствительность и специфичность определялись для каждого профиля патологии с помощью метода ROC-анализа, результат расценен как высокий (рис.).

Валидация опросника проводилась при помощи анкетирования 103 врачей клиник Санкт-Петербурга. Средний возраст респондентов составил $47,3 \pm 13,5$ года. Среди них было 37,9% мужчин и 62,1% женщин. Врачи поликлиник составили 45,6%, стационаров — 20,4%, сотрудники вузов — 34,0%. Задача анкетирования заключалась в валидации списка вопросов на предмет правомерности их соответствия пяти профилям патологии (кардиология, гастроэнтерология, эндокринология, пульмонология и онкология) на основе мнения профессионального сообщества врачей. Так, решающие правила телемедицинской системы формулировались экспертами на основе их многолетнего опыта. В результате обработки



полученных данных все решающие правила, использованные в телемедицинской системе, успешно прошли валидацию, а симптомы признаны основными или дополнительными.

Из представленного выше обзора можно заключить, что сбор и интерпретацию большого количества медицинских данных в подобного рода экспертных системах невозможно осуществить без автоматизации обработки полученного материала. В связи с этим для расчета рисков и степени их выраженности нами была применена технология ИИ — система решающих правил в количестве 1098. В зависимости от выявленных ФР и степени их выраженности система формирует итоговые заключения и персонализированные рекомендации по дальнейшему обследованию, мерах профилактики ХНИЗ и ЗОЖ [25].

На сегодняшний день реализован пилотный проект с использованием нашей телемедицинской технологии дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ на базе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 76» для проведения первого этапа медицинского осмотра студенческой молодежи (соглашение о научном сотрудничестве № 47/2023/13 от 25.01.2023). Возможность ее использования для самостоятельной проверки здоровья вызвала большой интерес среди обследуемых. Тем более что телемедицинской технологией можно было воспользоваться из любой локации и в удобное время, используя гаджеты при заполнении опросника, и получить результат в виде графической таблицы рисков, разбитой по степеням угроз, а также индивидуальные рекомендации с учетом выявленных отклонений.

Получение доступной для понимания информации о ЗОЖ, психологическом благополучии, вопросах профилактики ХНИЗ у молодежи крайне важно, поскольку среди этой груп-

пы населения отмечаются низкая осведомленность о здоровье и недостаток медицинской грамотности [9].

В обследовании приняли участие 3155 студентов в возрасте $19,6 \pm 1,5$ года (46,9% мужчин и 53,1% женщин). Каждый обследуемый заполнил информированное согласие на использование его данных. При анализе полученных результатов низкая степень риска была выявлена у 57,4%, средняя — у 30,9%, а высокая — у 11,7% обследуемых. Деление ФР на три группы в зависимости от степени риска согласуется с действующим приказом об определении групп здоровья при проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Также ранжирование по степени выраженности ФР, в зависимости от профиля патологии, позволяет рассредоточить потоки пациентов по мере необходимости врачебной консультации.

Так, в первоочередной консультации врача нуждаются лица с высокой степенью риска, во вторую очередь — пациенты со средней степенью риска, а в третью очередь — пациенты с низкой степенью риска при появлении жалоб. Подобная градация позволяет обеспечить маршрутизацию потока пациентов и тем самым снизить единовременную нагрузку на медицинское учреждение в целом и на конкретного врача в частности. Также, минуя терапевта, пациент может быть сразу направлен к специалисту, в зависимости от установленного у него ФР по одному из профилей патологии, а учреждение сможет более рационально планировать время работы и предстоящую нагрузку на специалиста. При этом ни один пациент не остается без внимания. Каждый может самостоятельно начать снижать интенсивность ФР, следуя подробным персонализированным рекомендациям, пред-

ложенным программой по итогам прохождения скрининга. Таким образом, повышается медицинская грамотность обследуемого, декларируются принципы ЗОЖ, что способствует формированию у него потребности в осознанном и активном участии в укреплении физиологических резервных возможностей организма для улучшения качества собственной жизни.

В зависимости от выявленных ФР было установлено, что с наибольшей частотой обследуемых беспокоят жалобы со стороны эндокринной (28,9%), пищеварительной (21,8%), дыхательной (21,1%), сердечно-сосудистой систем (20,1%) и онкологическая настороженность (8,1%). ФР только по одному профилю патологии были определены у 24,3% обследованных, по двум — у 16,3%, по трем — у 16,8%, по четырем — у 21,7% и по пяти — у 20,9% соответственно. Более 75% респондентов имеют ФР по двум и более профилям патологии, что указывает на наличие у одного обследуемого двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом.

Нами были проанализированы наиболее часто встречающиеся ФР: изменение психики (6,5%), раздражительность (12,6%), эмоциональная лабильность (10,5%), плаксивость (6,2%), потеря интереса к окружающему (5,9%), эгоистичность (3,1%), конфликтность (3,0%), снижение самокритичности (1,2%), нарушение режима сна и бодрствования (17,7%), малоподвижный образ жизни (9,9%), сонливость (15,8%), снижение памяти (5,3%), снижение остроты зрения (15,0%), снижение либидо (2,4%), колебания веса (55,4%), хронический запор (5,2%), вредные привычки (14,5%), появление гнойничковых высыпаний, грибковых поражений на коже и ногтях (11,4%), отеки различной локализации (7,9%), аллергические реакции и непереносимость пищевых продуктов (7,6%) и др. Среди них имеются девять признаков, отнесенных к самооценке эмоционально-личностной сферы. Четверть респондентов, оценивая свое состояние, отметили наличие стресса.

Существует достаточно исследований, подтверждающих, что хронический стресс — неотъемлемая часть студенческой жизни. Это независимый ФР, влияющий на формирование ХНИЗ. Кроме того, на фоне психоэмоционального стресса люди значительно чаще страдают полиморбидностью, что подтвердилось и в нашей работе, где большинство обследуемых имеют ФР по нескольким профилям патологии. Проведенное исследование приобретает особую актуальность, поскольку проблема сохранения здоровья студенческой молодежи является крайне важной [7, 26].

Также мы выделили в отдельную группу критические ФР (колебания АД, частоты пульса, уровень гликемии, прием лекарств; кровь в стуле; боли в области сердца; кровохарканье; постоянный кашель; боли в животе; одышка в покое; нарушение менструального цикла; появление гнойничковых высыпаний, грибковых поражений на коже и ногтях; изменение поведения; головные боли; боли в грудной клетке; хронические заболевания и наличие инвалидности. Последние были установлены у 9,4% и 0,2% респондентов соответственно. Наличие одного или несколько перечисленных критических ФР значительно повышает степень риска, а следовательно, служит поводом для обращения к врачу в первоочередном порядке.

Современные ИТ-технологии на основе ИИ способны помочь системе здравоохранения повысить удовлетворенность пациентов и медицинского персонала, а также про-

изводительность и эффективность оказания медицинской помощи. Так, по итогам прохождения дистанционного анкетного скрининга, степень удовлетворенности пользователей телемедицинской системой среди обследуемых составила 96,6%, а среди медицинских работников — 91,7%.

Помимо социального эффекта от внедрения нашей системы, очевидна и ее экономическая эффективность для конкретного ЛПУ, города и здравоохранения нашей страны в целом. Его реализация сокращает время врачебного приема, выделенное на сбор анамнеза, что позволяет сосредоточиться на осмотре, анализе более сложного случая, самообразовании и пр. В свою очередь оптимизация маршрутизации экономит личное время пациента, делая возможным посещение узкого специалиста по рекомендации системы в зависимости от выявленной степени риска по профилю, минуя терапевта. Также снижаются затраты на транспортные расходы, поскольку дистанционный скрининг предполагает прохождение обследования на расстоянии.

Очевидно, что выявления ФР ХНИЗ на раннем донозологическом этапе способствует сокращению периода временной нетрудоспособности и, следовательно, снижению затрат на лечение в целом. Так, годовая сумма экономии бюджета в одном ЛПУ составляет 7491 тыс. руб., а за 10 лет — почти 75 млн руб. без учета инфляции. Чистая приведенная стоимость по проекту составила 39,6 млн руб. на одно ЛПУ. Срок окупаемости меньше шага расчета (один год) и не фиксируется, что характеризует проект как высокоэффективный. Совокупная величина всех эффектов, значение экономии для бюджета в результате внедрения проекта на уровне города составляет 3 млрд руб. ежегодно, а экономический эффект для РФ в целом равняется 93 млрд руб. ежегодно.

Необходимо понимать, что основной смысл применения ИТ на основе ИИ в здравоохранении состоит не в увеличении доходов ЛПУ, а в содействии оказанию качественной медицинской помощи, поддержке врачей, в том числе при принятии ими решений, и создании условий для улучшения качества жизни населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дистанционный анкетный скрининг ХНИЗ доказал свою эффективность при проведении первого этапа медицинского осмотра и обеспечил стандартизацию комплексной оценки ФР. Система позволила выделить контингент обследуемых с высокой, средней и низкой степенью риска, а также лиц с критическими ФР, нуждающихся в первоочередном медицинском осмотре. Программа помогла собрать предварительный анамнез каждого обследуемого, что способствовало повышению качества принятия врачебного решения и снизило субъективную его составляющую, тем самым увеличив время непосредственного осмотра пациента. Каждый обследуемый получил персонализированные медицинские рекомендации с учетом выявленных у него ФР и степени их выраженности по пяти профилям патологии, а также рекомендации по дальнейшему обследованию и ведению ЗОЖ. Бесспорно, данная разработка петербургских программистов и врачей позволяет оптимизировать оказание медико-профилактической помощи населению и повысить качество обследования пациентов. **ЛВ**

Исследование частично финансируется Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы исследовательского центра мирового уровня «Передовые цифровые технологии» (контракт № 075-15-2022-311 от 20.04.2022).

Вклад авторов:

Концепция статьи — Гриневи́ч В. Б.

Разработка дизайна исследования — Шаповалов В. В., Селиверстов П. В.

Написание текста — Селиверстов П. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Крюков Е. В.

Contribution of the authors:

The concept of the article — Grinevich V. B.

Development of the design of the study — Shapovalov V. V., Seliverstov P. V.

Writing the text — Seliverstov P. V.

Approval of the final version of the article — Kryukov E. V.

Литература/References

1. *Ширинский П. П.* Пути совершенствования народного здравоохранения. Советское здравоохранение. 1983; 3: 3-8.
Shirinsky P. P. Ways to improve public health. Sovetskoe zdravookhranenie. 1983; 3: 3-8. (In Russ.)
2. *Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г., Еганян Р. А., Муромцева Г. А., Бочкарева Е. В., Ким И. В.* Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под редакцией проф. С. А. Бойцова. М., 2015. 96 с.
Kalinina A. M., Shalnova S. A., Gambaryan M. G., Yeganyan R. A., Muromtseva G. A., Bochkareva E. V., Kim I. V. Epidemiological methods for detecting major chronic non-communicable diseases and risk factors in mass population surveys. Methodical manual / Edited by Prof. S.A. Boitsova. M., 2015. 96 p. (In Russ.)
3. *Драпкина О. М., Самородская И. В.* Скрининг: терминология, принципы и международный опыт. Профилактическая медицина. 2019; 22 (1): 90-97. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201190>.
Drapkina O. M., Samorodskaya I. V. Screening: terminology, principles and international experience. Profilakticheskaya meditsina. 2019; 22 (1): 90-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192201190>.
4. Regional Office for Europe. Cancer. Screening and early detection. Fact sheet: World Health Organization, 2016. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/policy/screening-and-earlydetection>.
5. *Цвиркун О. В.* Термины и определения. Всегда ли трудности перевода? Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022; 1 (21): 56-60.
Tsvirkun O. V. Terms and Definitions. Is it Always Difficult to Translate? Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2022; 1 (21): 56-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-56-60>.
6. *Raffles A., Mackie A., Muir Gray J. A.* Screening: evidence and practice. 2nd ed. Oxford. OxfordUniversityPress, 2019.
7. *Селиверстов П. В., Безручко Д. С., Васин А. В., Гриневи́ч В. Б.* и др. Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний. Медицинский Совет. 2023; (6): 311-321. <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.
Seliverstov P. V., Bezruchko D. S., Vasin A. V., Grinevich V. B., et al. Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases. Meditsinskii sovet. 2023; (6): 311-321. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.
8. Основы медицинских знаний и здорового образа жизни: учебное пособие предназначено для студентов педагогических направлений подготовки ВУЗов, специалистов в области охраны здоровья граждан: в 2 ч. Сост. Л. З. Гостева. Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2019. 112 с.
Fundamentals of medical knowledge and a healthy lifestyle: the textbook is intended for students of pedagogical areas of higher education, specialists in the field of public health protection: in 2 hours. Comp. L. Z. Gosteva. Blagoveshchensk: Amur State University. Univ., 2019. 112 p. (In Russ.)
9. *Задворная О. Л., Борисов К. Н.* Факторы риска неинфекционных заболеваний. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. 65 с.
Zadvornaya O. L., Borisov K. N. Risk factors of non-communicable diseases. Textbook. M.: FGBOU DPO RMANPO, 2017. 65 p. (In Russ.)
10. *Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Поляков В. Я.* Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 21 (1): 162-170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
Sevostyanova E. V., Nikolaev Yu. A., Polyakov V. Ya. The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic. Byulleten sibirskoi meditsiny. 2022; 21 (1): 162-170. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
11. *Оганов Р. Г., Драпкина О. М.* Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 4 (15): 4-9.
Oganov R. G., Drapkina O. M. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2016; 4 (15): 4-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>.
12. *Селиверстов П. В., Бакаева С. Р., Шаповалов В. В.* Оценка рисков социально значимых хронических неинфекционных заболеваний с использованием телемедицинской системы. Врач. 2020; (10): 68-73. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-13>.
Seliverstov P., Bakaeva S., Shapovalov V. A telemedicine system in the assessment of risks for socially significant chronic non-communicable diseases. Vrach. 2020; 31 (10): 68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-13>.
13. *Баянова Н. А., Смирнова С. А.* Проблемы кадровой политики в оказании амбулаторно-поликлинической помощи. Молодой ученый. 2013; 8: 133-134. URL <https://moluch.ru/archive/55/7596/> (дата обращения: 3.03.2024).
Bayanova N. A., Smirnova S. A. Problems of personnel policy in the provision of outpatient care. Molodoy uchenyi. 2013; 8: 133-134. URL <https://moluch.ru/archive/55/7596/> (date of access: 03/3/2024).
14. *Селиверстов П. В., Шаповалов В. В., Аleshko О. В.* Внедрение телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта в практику оказания амбулаторно-поликлинической помощи для проведения медицинского осмотра. Медицинский алфавит. 2023; (28): 44-49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-44-49>.
Seliverstov P. V., Shapovalov V. V., Aleshko O. V. Introduction of telemedicine technologies based on artificial intelligence into practice of providing outpatient care for medical examination. Meditsinskii alfavit. 2023; (28): 44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-44-49>.
15. *Минасова Е. Ю.* Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2018; 11 (8): 592-596.
Minasova E. Y. Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsii. 2018; 11 (8): 592-596. (In Russ.)
16. *Каткова А. В., Мишланов В. Ю., Корягина Н. А., Козловская М. А.* Применение интерактивного опросника «Электронная поликлиника» с целью первичной диагностики респираторных и гастроэнтерологических заболеваний в группе практически здоровых лиц. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2019; 09: 132-138.
Katkova A. V., Mishlanov V. Yu., Koryagina N. A., Kozlovskaya M. A. Application of the interactive questionnaire "Electronic polyclinic" for the purpose of primary diagnosis of respiratory and gastroenterological diseases in a group of practically healthy individuals. Sovremennaya nauka: aktualnye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2019; 09: 132-138. (In Russ.)
17. *Верткин А. Л., Седякина Ю. В., Позгонин А. В., Романенко И. И.* «Гиппократ» — система поддержки принятия врачебных решений для первичного звена по раннему выявлению социально значимых заболеваний. Медицинский алфавит. 2021; (7): 11-14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-11-14>.

- Vertkin A. L., Sediakina Yu. V., Pogonin A. V., Romanenko I. I. "Hippocrates" – support system for medical decision-making for primary care for early detection of socially significant diseases. Meditsinskii al'favit. 2021; (7): 11-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-11-14>.
18. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Калинина А. М., Ипатов П. В., Вергазова Э. К. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации (4-е издание с дополнениями и уточнениями) по практической реализации Приказа Минздрава России от 26 октября 2017 г., № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». М., 2017. 162 с. URL: <http://www.gnicpm.ru> (дата обращения: 4.03.2024). Boitsov S. A., Drapkina O. M., Kalinina A. M., Ipatov P. V., Vergazova E. K., etc. Organization of medical examination of certain groups of the adult population. Methodological recommendations (4th edition with additions and clarifications) on the practical implementation of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 26, 2017, No. 869n "On approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of the adult population". M., 2017. 162 p. URL: <http://www.gnicpm.ru> (date of application: 03/24/2024). (In Russ.)
19. Аксенова Е. И., Камынина Н. Н., Верзиллина Н. Н. Мировые технологические тренды в медицине и здравоохранении. Московская медицина. 2021; 5 (45): 6-19. Aksenova E. I., Kamyнина N. N., Verzilina N. N. Global technological trends in medicine and healthcare. Moskovskaya meditsina. 2021; 5 (45): 6-19. (In Russ.)
20. Индекс готовности к внедрению ИИ / Национальный портал в сфере искусственного интеллекта. <https://ai.gov.ru/upload/iblock/c16/xyvmsh4hgi850ninjhq90xi4t6ygggu8c.pdf> (дата обращения: 29.02.2024). Index of readiness for implementation And / National portal in the field of artificial intelligence. <https://ai.gov.ru/upload/iblock/c16/xyvmsh4hgi850ninjhq90xi4t6ygggu8c.pdf> (date of application: 02/29/2024).
21. Artificial Intelligence Index Report 2022 / Stanford University Human-Centered Artificial Intelligence. https://aiindex.stanford.edu/wp-content/uploads/2022/03/2022-AI-Index-Report_Master.pdf (date of application: 22.02.2024).
22. Голкова Р. Д., Голков С. В. Информационные технологии при диспансеризации населения. Проблемы науки. 2017; 4 (86). Volkova R. D., Golikov S. V. Information technologies in the medical examination of the population. Problemy nauki. 2017; 4 (86). (In Russ.)
23. Камынина Н. Н., Кравчук А. А. Лучшие программы скринингов в мире и их сравнение с Москвой [Электронный ресурс]: экспертный обзор. Электрон. текстовые дан. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. URL: <https://nioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory/>. Загл. с экрана. 35 с. Kamyнина N. N., Kravchuk A. A. The best screening programs in the world and their comparison with Moscow [Electronic resource]: expert review. The electron. text data. M.: GBU "NIOZMM DZM", 2022. URL: <https://nioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory/>. Cover from the screen. 35 p. (In Russ.)
24. Абаев Ю. К. Логические основы врачебного мышления: теоретические основы. Врач скорой помощи. 2019; 4. Abaev Yu. K. Logical foundations of medical thinking: theoretical foundations. Vrach skoroj pomoschi. 2019; 4. (In Russ.)
25. Селиверстов П. В., Шаповалов В. В., Тишков А. В., Бакаева С. Р. Телемедицинские системы анкетного скрининга здоровья детского и взрослого населения. СПб: Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», 2022. 158 с. Seliverstov P. V., Shapovalov V. V., Tishkov A. V., Bakaeva S. R. Telemedicine systems for questionnaire screening of the health of children and adults. St Petersburg: St Petersburg State Electrotechnical University "LETI", 2022. 158 p. (In Russ.)
26. Гоманова Л. И., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э. и др. Психосоциальный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2023; 26 (8): 114-120. <https://doi.org/10.17116/profmed202326081114>. Gomanova L. I., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., et al. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. Profilakticheskaya meditsina. 2023; 26 (8): 114-120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326081114>.

Сведения об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; grinevich_vb@mail.ru

Шаповалов Валентин Викторович, д.м.н., профессор института биомедицинских систем и биотехнологий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; valshapovalov@mail.ru

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; vmeda-na@mail.ru

Information about the authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of 2nd Department (Department of Therapy for Advanced Training), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Vladimir B. Grinevich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of 2nd Department (Department of Therapy for Advanced Training), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; grinevich_vb@mail.ru

Valentin V. Shapovalov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Institute of Biomedical Systems and Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; 29 Politechnicheskaya str., St. Petersburg, 194064, Russia; valshapovalov@mail.ru

Evgeniy V. Kryukov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; vmeda-na@mail.ru

Поступила/Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 06.03.2024

Принята в печать/Accepted 11.03.2024