

# Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 28 № 3 2025



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

• Синдром диабетической стопы • Диабетическая полиневропатия • Синдром Бараката • Гиперурикемия, сахарный диабет 2-го типа и развитие сердечной недостаточности • Парезы гортани после операции на щитовидной железе

• Влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие сердечно-сосудистых заболеваний • Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме: отдаленные результаты



## КАРДИОЛОГИЯ

### Актуальная тема

### Событие

• Особенности микробиома ЖКТ у больных COVID-19

• XXI Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения»: доклад «Нейрометаболическая терапия при хронической ишемии головного мозга»

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

# 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 28 № 3 2025**

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Анатолий Анатольевич Стремоухов, 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

© ООО «Издательство «Открытые системы»», Оригинал-макет, 2025

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 — 14.03.2025 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 типографии ООО «МЕДИАКОЛОР»

Россия, 127273, Москва, Сигнальный проезд, дом 19, строение 1, этаж 7

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 правомерной 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. 28 № 3 2025**

**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

© 2025 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 — 14.03.2025

**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

Printed at the MEDIACOLOR printing house LLC

19 Signalny Proezd, building 1, floor 7, Moscow, 127273, Russia

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** Michail Borisov  
**DIRECTOR GENERAL** Galina Gerasina  
**COMMERCIAL DIRECTOR** Tatyana Filina

## Редакционный совет

### РОССИЯ

**М. Б. Анциферов**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

**О. И. Аполихин**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)

**В. А. Ахмедов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

**Д. Р. Ахмедов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней имени академика Г. П. Руднева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Махачкала, Россия)

**Е. Б. Башнина**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

**С. В. Бельмер**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Т. А. Бокова**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Н. В. Болотова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профилактики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия)

**Н. И. Брико**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, академик Международной академии информатизации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ю. Я. Венгеров**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. Л. Вёрткин**, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Г. В. Волигина**, д.м.н., профессор кафедры нефрологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ю. А. Галлямова**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Н. А. Гелпе**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**И. В. Друк**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

**М. И. Дубровская**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Т. М. Желтикова**, д.б.н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Москва, Россия)

**Н. В. Зильберберг**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург, Россия)

**И. В. Зорин**, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Оренбург, Россия)

**С. Н. Зоркин**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**С. Ю. Калинин**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**А. В. Караулов**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Г. Н. Кареткина**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Е. П. Карпова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Е. А. Климова**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Н. Г. Колосова**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**П. В. Колхир**, д.м.н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, Москва)

**Е. И. Краснова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

**В. Н. Кузьмин**, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**М. Л. Кукушкин**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва, Россия)

**О. С. Левин**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**О. М. Лесняк**, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

**М. А. Ливзан**, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

**И. В. Маев**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Е. Ю. Майчук**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Г. А. Мельниченко**, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. А. Мамедов**, д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Д. Ш. Мачарадзе**, д.м.н., профессор кафедры алергологии и клинической иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**С. Н. Мехтиев**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

**О. Н. Минушкин**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессио-



нального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. М. Мкртумян**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Т. Е. Морозова**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ч. Н. Мустафин**, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ю. Г. Мухина**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Л. С. Намазова-Баранова**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Е. А. Насонов**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**С. В. Недагода**, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

**Г. И. Нецаева**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

**Г. А. Новик**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

**С. И. Овчаренко**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. Ю. Овчинников**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. Н. Прилепская**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. А. Ревякина**, д.м.н., профессор, заведующая отделением алергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

**Е. Б. Рудакова**, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

**В. М. Свистушкин**, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. И. Синопальников**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. С. Скотников**, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. В. Смирнов**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. М. Студеникина**, д.м.н., профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответ-

ственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

**Ю. Л. Солдатский**, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

**Л. Г. Турбина**, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Н. В. Торопцова**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**Е. Г. Филатова**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Н. В. Чичасова**, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**А. Г. Чучалин**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**М. Н. Шаров**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**М. Н. Шаохин**, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. Ю. Шило**, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Л. Д. Школьник**, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**П. Л. Щербakov**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

**Л. А. Щеплягина**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**П. А. Щеплев**, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Федерации, главный уролог Московской области

**Н. Д. Ющук**, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

**З. Ш. Ашуров**, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**В. З. Жалалова**, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

**Ч. Р. Рагимов**, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

**А. Ш. Иноятов**, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**Н. Фаткулина**, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

**В. Фейгина**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

## 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)

**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, Dag-estan 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. Vladimirov 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. Vengerov**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Yu. A. Gallyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**N. A. Geppe**, 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**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (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. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute

of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Ch. N. Mustafin**, 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 Propeutics 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 28 № 3 2025**

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

**Новости**
**News**
**Эндокринология**
**Endocrinology**

**8 Достижения, события, факты**
**8 Achievements, developments, facts**
**9 Синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика, современные подходы к терапии/** Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов

**9 Diabetic foot syndrome: pathogenesis, diagnosis, modern approaches to therapy/** E. Yu. Komelyagina, M. B. Antsiferov

**16 Диабетическая полиневропатия: что нового?/** Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев, В. И. Шмырев

**16 Diabetic polyneuropathy: what's new?/** E. G. Demianovskaya, A. S. Vasilev, V. I. Shmyrev

**24 Синдром Бараката: клинический случай/** Л. С. Созаева, А. А. Джамалудинова, И. В. Копылова, А. Л. Калинин, И. С. Чугунов

**24 Barakat syndrome: clinical case/** L. S. Sozaeva, A. A. Dzhamaludinova, I. V. Kopylova, A. L. Kalinin, I. S. Chugunov

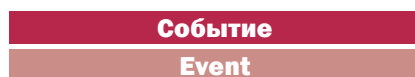
**29 Влияние гиперурикемии и сахарного диабета 2-го типа на развитие и течение хронической сердечной недостаточности/** М. Г. Колпачева, А. А. Пашкова, В. И. Шевцова

**29 The effect of hyperuricemia and type 2 diabetes mellitus on the development and course of chronic heart failure/** M. G. Kolpacheva, A. A. Pashkova, V. I. Shevcova

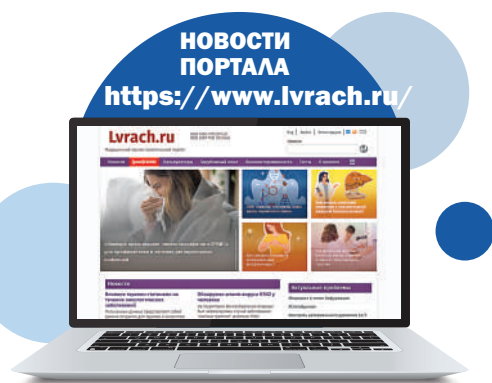
**34 Лечение парезов гортани после операции на щитовидной железе/** Р. М. Захохов, З. Н. Ловпаче, А. А. Теуов, А. М. Базиев, И. С. Теуникова



- 34 Treatment of laryngeal paresis after thyroid surgery/** R. M. Zakhokhov,  
Z. N. Lovpache, A. A. Teuvov, A. M. Baziev, I. S. Teunikova
- 
- 40 Влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие  
сердечно-сосудистых заболеваний/** Н. А. Стародубцева, Е. Ю. Есина,  
Ю. А. Котова, А. А. Пашкова
- 
- 40 The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the development  
of cardiovascular diseases/** N. A. Starodubtseva, E. Yu. Esina, Yu. A. Kotova,  
A. A. Pashkova
- 
- 44 Чрескожное коронарное вмешательство с использованием различных  
видов стентов при остром коронарном синдроме без подъема  
сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: отдаленные  
результаты/** А. Р. Аль-Сулами, А. В. Ушаков, А. С. Зиядинов, В. А. Крисанов,  
Г. Ю. Воронин
- 
- 44 Percutaneous coronary intervention using various types of stents in acute  
coronary syndrome without st segment elevation in patients with type 2  
diabetes mellitus: long-term results/** A. R. Al-Sulami, A. V. Ushakov,  
A. S. Ziiadinov, V. A. Krisanov, G. Yu. Voronin
- 
- 51 Особенности микробиома желудочно-кишечного тракта у больных  
COVID-19/** Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Ж. Б. Понежева, Н. С. Швачкина,  
Н. А. Цветкова
- 
- 51 Features of the microbiome of the gastrointestinal tract in patients  
with COVID-19/** E. N. Lazareva, V. V. Maleev, Zh. B. Ponezheva,  
N. S. Shvachkina, N. A. Tsvetkova
- 
- 58 Нейрометаболическая терапия при хронической ишемии головного  
мозга/** Э. Ю. Соловьёва, М. В. Чиркова, В. Д. Ковалёв
- 
- 58 Neurometabolic therapy in chronic cerebral ischemia/** E. Yu. Solovyeva,  
M. V. Chirkova, V. D. Kovalev
- 
- 64 Календарь событий**
- 
- 64 Events calendar**
- 







### Международное здравоохранение. Что новенького?

В 2020 году 45-й Президент США Дональд Трамп уже отсылал письмо в ООН о намерении вывести страну из состава ВОЗ (важно отметить, что эта страна является единственным членом ВОЗ, который может ее покинуть в соответствии с конституцией Организации). Одной из основных претензий стала обеспокоенность возможностями ВОЗ во время пандемии COVID-19, в том числе по сбору, хранению и распространению информации на глобальном уровне, а также зависимость от Китая. Особую актуальность имел (и имеет до сих пор) вопрос происхождения вируса SARS-CoV-2, приведшего к пандемии, — на этот вопрос ВОЗ не смогла ответить точно.

Выход США из ВОЗ в первую очередь будет означать крупную финансовую реорганизацию. США занимает первое место в топ-10 источников финансирования ВОЗ — за период 2022-2023 гг. (2 года) всего было отправлено 1284 млн долларов. Вторым крупнейшим источником стала Германия, 856 млн долларов, третьим — Фонд Билла и Мелинды Гейтс, 830 млн долларов. Россия при этом не входит в топ-10 таких источников.



### Передовые технологии

Современные технологии являются важным катализатором в сфере медицинских исследований. Помимо пресловутого искусственного интеллекта существуют и другие, не менее важные технологии, позволяющие проводить уникальные исследования и получать любопытные результаты.

- Группа исследователей из США и Великобритании разработала видеоигру для диагностики аутизма (инструмент для компьютеризированной оценки моторной имитации предлагает детям в течение 1 минуты копировать танце-

вые движения видеоаватара, стоя на месте). Согласно полученным результатам, при помощи видеоигры удалось отличить нейротипичных детей от детей с расстройством аутистического спектра с точностью 80%.

- На основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток ученым из Германии удалось разработать «пластырь» для устранения ишемически-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов. В течение 6 месяцев у экспериментальных животных не наблюдалось ни одного случая отторжения трансплантата на фоне иммуносупрессии, но в то же время отмечалось утолщение сердечной стенки в местах имплантации «пластыря», увеличение фракции выброса и сократимости сердечной мышцы.

- Первое исследование, в котором возможности 3D-ультразвуковой визуализации были использованы для оценки жировой ткани у беременных и плода, было опубликовано в *American Journal of Clinical Nutrition*. Результаты исследования подчеркивают важность своевременной борьбы с избыточной массой тела и ожирением — это одни из основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению авторов исследования, при планировании беременности целесообразно учитывать именно время набора веса, а не общие значения веса. Это позволит снизить риски детского ожирения в будущем у ребенка.



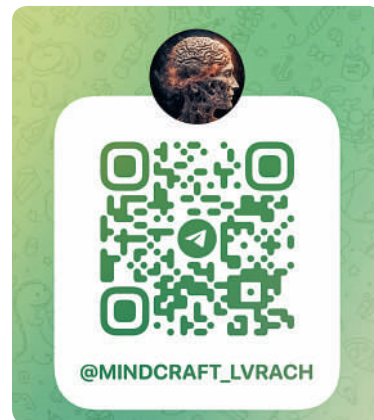
### Новый биомаркер ревматоидного артрита

Международная группа исследователей из Дании и Великобритании сделала новый шаг в области мониторинга прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты исследования опубликованы в *Journal of Translational Autoimmunity*.

При ревматоидном артрите происходит активация нейтрофилов, экспрессирующих интегрину CD18 (молекулы адгезии), благодаря чему нейтрофилы мигрируют в воспаленные ткани. Растворимый комплекс CD18 (sCD18), определяемый в сыворотке крови, регулирует высвобождение провоспалительного цитокина моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1/CCL2) из фибробластоподобных синовиальных клеток.

### Новое в телеграме

Представляем наш новый канал для психиатров и неврологов, в нем вы найдете самые актуальные новости и результаты исследований из мира психоневрологии. Подписывайтесь, чтобы узнать, как хроническая инсомния влияет на когнитивные функции; что такое нейровоспаление и можно ли лечить эпилепсию с помощью нейростимулятора. Подписывайтесь и читайте с удовольствием!



sCD18, согласно данным исследования, может служить маркером активности ревматоидного артрита. Эти данные легли в основу нового метода анализа для оценки активности ревматоидного артрита.

Ключевой аспект нового метода — его способность идентифицировать крупные иммуоактивные комплексы в образцах крови и синовиальной жидкости, что позволяет одновременно анализировать множество образцов. Исследователи подчеркивают, что обнаружение нового биомаркера ревматоидного артрита может быть легко интегрировано в клиническую практику. Авторы исследования отмечают, что ранее применение мониторинга крупных белков использовалось для отслеживания прогрессирования таких заболеваний, как системная красная волчанка и болезнь Альцгеймера. Новый метод открывает перспективы не только для контроля течения ревматоидного артрита, но и для других аутоиммунных заболеваний.

Подготовил Илья Левашов

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

**ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!**



# Синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика, современные подходы к терапии

Е. Ю. Комелягина<sup>1</sup>✉М. Б. Анциферов<sup>2</sup><sup>1</sup> Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, [komelelena@yandex.ru](mailto:komelelena@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>, SPIN: 82847-1270<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, [AntsiferovMB@zdrav.mos.ru](mailto:AntsiferovMB@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, SPIN: 1035-4773

## Резюме

**Введение.** Синдром диабетической стопы представляет собой социально значимое позднее осложнение сахарного диабета. Нейропатический язвенный дефект при синдроме диабетической стопы развивается на фоне выраженного снижения или отсутствия периферической чувствительности, но при сохранном магистральном кровотоке. Нарушение или отсутствие чувствительности приводит к развитию деформаций стоп вследствие демиелинизации моторных волокон, а также к неспособности реагировать на повреждение из-за разрушения сенсорного компонента периферического нервного волокна. Свой существенный вклад в развитие и усугубление процесса вносит автономная нейропатия, которая является причиной появления сухости кожи, что делает ее уязвимой к инфекции. Впервые успешное внедрение междисциплинарного подхода с дифференцированным лечением язвенных дефектов в зависимости от состояния магистрального кровотока было опубликовано в Великобритании в 1986 г.: по представленным результатам заживления нейропатических язвенных дефектов удалось достичь в 86% случаев, а ишемических — в 72%. В настоящее время в изучении синдрома диабетической стопы достигнут значительный прогресс. Обозначены конкретные мероприятия, направленные на снижение количества высоких ампутаций. К уменьшению их числа привело внедрение междисциплинарного подхода к ведению данной категории больных. Определены факторы, замедляющие заживление хронических ран при синдроме диабетической стопы.

**Результаты.** В публикации отражены эпидемиологические аспекты проблемы, включая данные по распространенности и летальности. Описаны исторические этапы формирования стратегии комплексного лечения пациентов с данной патологией. Изложены вопросы патогенеза различных форм синдрома диабетической стопы, приведены современные принципы дифференцированных лечебных мероприятий в зависимости от формы поражения. Обсуждаются виды разгрузки конечности, вовлеченной в патологический процесс, показания к назначению антимикробных препаратов и основы местного лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, нейропатические язвенные дефекты, нейроишемические язвенные дефекты

**Для цитирования:** Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б. Синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика, современные подходы к терапии. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 9-15. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.001>

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

## Diabetic foot syndrome: pathogenesis, diagnosis, modern approaches to therapy

Elena Yu. Komelyagina<sup>1</sup>✉Mikhail B. Antsiferov<sup>2</sup><sup>1</sup> Endocrinological Dispensary of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia, [komelelena@yandex.ru](mailto:komelelena@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>, SPIN: 82847-1270<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, [AntsiferovMB@zdrav.mos.ru](mailto:AntsiferovMB@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, SPIN: 1035-4773

## Abstract

**Background.** Diabetic foot syndrome is a socially significant late complication of diabetes mellitus. Neuropathic ulcerative defect in diabetic foot syndrome develops on the background of pronounced decrease or absence of peripheral sensitivity, but with preserved main blood flow. Violation or absence of sensitivity leads to the development of foot deformities due to demyelination of motor fibers, as well as the inability to respond to damage due to damage to the sensory component of the peripheral nerve fiber. Autonomic neuropathy makes its significant contribution to the development and aggravation of the process, which is the cause of the development of skin dryness, mak-

ing it vulnerable to infection. The first successful implementation of a multidisciplinary approach with differentiated treatment of ulcer defects depending on the state of the main blood flow was published in Great Britain in 1986: according to the presented results, healing of neuropathic ulcer defects was achieved in 86% of cases, and ischemic ones in 72%. Currently, significant progress has been made in the study of diabetic foot syndrome. Specific interventions have been outlined to reduce the number of high amputations. The introduction of an interdisciplinary approach to the management of this category of patients has led to a decrease in the number of high lower limb amputations. Factors delaying the healing of chronic wounds in diabetic foot syndrome have been identified.

**Results.** The publication reflects epidemiologic aspects of the problem, including data on prevalence and lethality. The historical stages of formation of the strategy of complex treatment of patients with this pathology are presented. The questions of pathogenesis of various forms of diabetic foot syndrome are outlined, modern principles of differentiated treatment measures depending on the form of the lesion are given. Types of unloading of the limb involved in the pathological process, indications for the prescription of antimicrobial drugs and the basics of local treatment are discussed.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, neuropathic ulcerative defects, neuro-ischemic ulcerative defects

**For citation:** Komelyagina E. Yu., Antsiferov M. B. Diabetic foot syndrome: pathogenesis, diagnosis, modern approaches to therapy. Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 9-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.001>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**индром диабетической стопы (СДС) является поздним осложнением сахарного диабета (СД) и одной из основных причин выполнения нетравматических ампутаций нижних конечностей. Для СДС характерно наличие инфекции, язвы или разрушения глубоких структур стопы, связанное с нейропатией и/или нарушением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей [1]. По существующим данным, ущерб от заболеваемости и смертности от СДС превышает негативные последствия ряда онкологических заболеваний [2, 3]. В Российской Федерации распространенность СДС среди пациентов с СД 1-го типа составила 4,7%, 2-го типа — 1,9% [4]. Стойкая утрата трудоспособности, инвалидизация больных, высокая послеоперационная летальность, повышенный риск потери контралатеральной конечности относят это осложнение к социально значимым. В последние годы интерес к данной проблеме существенно возрос. Следует отметить, что в изучении СДС достигнут значительный прогресс. Обозначены конкретные мероприятия, направленные на снижение числа высоких ампутаций, к чему привело внедрение междисциплинарного подхода к ведению данной категории больных. Определены факторы, замедляющие заживление хронических ран при СДС.

### ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА

В истории изучения поражений нижних конечностей у больных СД можно выделить несколько этапов. До начала 1940-х годов трофические изменения кожных покровов стопы или отдельных ее участков назывались гангреной, а в качестве лечения предлагалась ампутация конечности. Однако уже к середине прошлого века были выделены две принципиально разные группы пациентов: с адекватным кровотоком в пораженной конечности и с нарушенным или отсутствующим. Однако считалось, что у больных СД из-за поражения сосудов малого и среднего калибра любые хирургические вмешательства в пределах стоп не только бесперспективны, но и опасны. F. Logerfo и D. Coffman в своих исследованиях опровергли теорию окклюзии микрососудистого русла у больных СД, что сделало возможным хирургическое восстановление магистрального кровотока в нижних конечностях и открыло возможности по спасению ног у больных СД [5]. Стало очевидным, что пациентов с СДС необходимо курировать одновременно сосудистым хирургам и эндокринологам.

Впервые успешное внедрение междисциплинарного подхода с дифференцированным лечением язвенных дефектов в зависимости от состояния магистрального кровотока

было опубликовано в Великобритании: по представленным результатам заживления нейропатических язвенных дефектов удалось достичь в 86% случаев, а ишемических — в 72% [6]. В настоящее время междисциплинарный подход является основой лечения больных с СДС. В большинстве случаев в состав мультидисциплинарной команды входят эндокринолог, сосудистый хирург, гнойный хирург, ортопед, медицинская сестра. Комплекс лечебных мероприятий в первую очередь определяют состояние магистрального кровотока пораженной конечности и степень инфицированности язвенного дефекта.

### СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СДС

Как следует из названия, нейропатический язвенный дефект при СДС развивается на фоне выраженного снижения или отсутствия периферической чувствительности, но при сохранном магистральном кровотоке. С одной стороны, нарушение или отсутствие чувствительности приводит к развитию деформаций стоп вследствие демиелинизации моторных волокон, а с другой — к неспособности реагировать на травму из-за повреждения сенсорного компонента периферического нервного волокна. Свой существенный вклад в развитие и усугубление процесса вносит автономная нейропатия, которая является причиной развития сухости кожи, что делает ее уязвимой к инфекции. Денервация мелких сосудов приводит к тому, что нет адекватного ответа иммунной системы на возникшее нарушение целостности кожных покровов. В результате пациент может довольно долго ходить с открытой раной, о которой он зачастую узнает только при присоединении инфекции (рис. 1, 2).

Основные компоненты лечения язвенных дефектов при нейропатической форме СДС:

1. Соблюдение режима разгрузки.

2. Контроль инфекции.

3. Местное лечение раны, включая хирургическую обработку гнойно-некротического очага (объем вмешательства определяется степенью тяжести инфекционного процесса).

### РАЗГРУЗКА ПОРАЖЕННОЙ КОНЕЧНОСТИ

Разгрузка пораженной конечности играет принципиально важную роль в лечении пациентов с СДС. Она может быть полной или неполной. При полной разгрузке пациент исключает из ходьбы ногу, на которой расположена язва. К этому виду разгрузки относятся постельный режим, кресло-коляска, костыли, устройство «Айвок», или костыль «свободные руки» (рис. 3).





Нет сомнений, что при полной разгрузке конечности можно достичь положительного эффекта лечения в максимально короткие сроки. Однако в реальной клинической практике соблюдение данной рекомендации не всегда возможно, особенно с учетом длительных сроков заживления язвенных дефектов. В связи с этим существуют виды частичной или неполной разгрузки конечности. В такой ситуации пациент ходит в специальной обуви или ортопедических изделиях, которые позволяют частично снизить нагрузку веса тела на пораженный участок стопы. Это обувь с разгрузкой перед-

него или заднего отдела стопы (рис. 4), индивидуальная разгружающая повязка в съемном и несъемном вариантах, ортезы, тютеры.

Назначение вида разгрузки (полная или неполная) зависит от тяжести и локализации процесса, возможности пациента соблюдать тот или иной вид разгрузки. Например, оптимальный с точки зрения исключения пораженной конечности из ходьбы костыль «свободные руки» вряд ли подойдет пожилому пациенту с избытком веса и нарушением координации движений.

### КОНТРОЛЬ ИНФЕКЦИИ

Инфицирование язвенного дефекта является одной из ведущих причин выполнения ампутаций нижних конечностей на разных уровнях [1], в связи с чем своевременное назначение рациональной антибактериальной терапии и контроль инфекции играют чрезвычайно важную роль в лечении пациентов с СДС.

Течение инфекционного процесса у больных СД имеет ряд особенностей:

1. Нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета в условиях гипергликемии приводит к быстрому, практически беспрепятственному распространению колоний патогенных микроорганизмов с поверхности кожи в глубокие анатомические структуры стопы. Это делает небольшую рану или ссадину потенциально опасной в плане развития серьезной инфекции и требует немедленной консультации специалиста.

2. Из-за сложностей анатомической структуры стопы возможно образование абсцессов в замкнутых пространствах и/или распространение гнойной инфекции за пределы стопы.

Показанием к назначению системных антимикробных препаратов является наличие признаков инфицирования язвенного дефекта. Выбор, продолжительность и путь введения антибиотика зависят от степени тяжести инфекции. Начальная антибактериальная терапия (АБТ) в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основании клинических и эпидемиологических данных о преобладающих возбудителях, степени тяжести инфекционного процесса, наличия и степени выраженности нефропатии,



Рис. 2. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма [предоставлено авторами] / Diabetic foot syndrome, neuropathic form [provided by the authors]



Рис.3. Костыль «свободные руки» (устройство «Айвок») [предоставлено авторами] / Hands-free crutch (Aivok device) [provided by the authors]



Рис. 4. Обувь с разгрузкой переднего отдела стопы [предоставлено авторами] / Footwear with forefoot relief [provided by the authors]

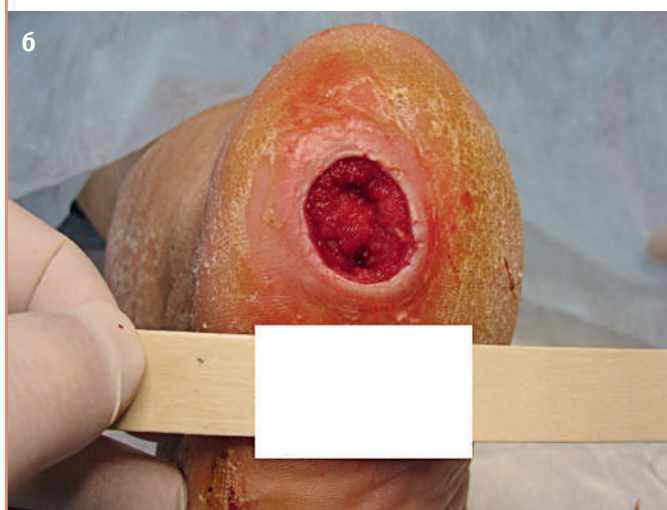


Рис. 5. Вид язвенного дефекта до обработки (а) и после обработки (б) [предоставлено авторами] / Type of ulcer defect before treatment (a) and after treatment (b) [provided by the authors]

автономной нейропатии (оказывает влияние на моторику желудочно-кишечного тракта и всасывание лекарственного препарата), аллергических реакциях, предшествующей АБТ и ее эффективности.

При инфекции легкой степени (отек окружающих рану тканей, гиперемия с зоной эритемы не более 2 см, локальная гипертермия, отделяемое гнойного или серозно-гнойного характера, неприятный запах из раны) назначаются защищенные пенициллины, фторхинолоны, цефалоспорины 1-го поколения (в большинстве случаев в таблетированной форме на 7-10 дней). Госпитализации пациента в отделение гнойной хирургии не требуется.

Инфекция средней и тяжелой степени (зона гиперемии более 2 см, признаки генерализации процесса — температура тела выше 38 °С или менее 36 °С, частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту, одышка, лейкоцитоз или лейкопения) требует срочной госпитализации пациента в отделение гнойной хирургии. В этом случае антибиотики назначаются парентерально. Как правило, это цефалоспорины III-V поколений, фторхинолоны, метронидазол, антибиотики резерва (карбапенемы, гликопептиды, линезолид) [7].

При посеве из раны терапия корректируется на основании полученных результатов. Если язвенный дефект заживает, несмотря на присутствия в посеве из раны микроорганизмов, резистентных к принимаемому антибиотику, необходимости менять препарат нет. При отсутствии ответа на назначенное средство, напротив, необходимо внести коррекцию с учетом результатов посева, назначить препараты, эффективные против всех выделенных микроорганизмов.

В случае неэффективности лечения и признаках генерализации инфекционного процесса, несмотря на проводимое лечение, подобранное с учетом результатов чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, следует решить вопрос о необходимости хирургического вмешательства и его объеме.

## МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАН ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Местное лечение ран можно условно разделить на три основных этапа:

1. Хирургическая обработка гнойно-некротического очага.
2. Промывание раны.
3. Использование современных средств для местной терапии.

### Хирургическая обработка гнойно-некротического очага

Хирургическая, или радикальная, обработка раны при помощи скальпеля является необходимым условием адекватного очищения. При этом удаляется то, что блокирует процесс заживления, — гиперкератоз вокруг язвы и некротические массы в области раны, которые поддерживают воспаление и представляют собой опасный очаг инфекции. Особое внимание при хирургической обработке должно быть обращено на степень выраженности снижения магистрального кровотока в конечности. Наличие ишемии требует особой осторожности при проведении механической обработки раны.

Следует отметить, что обработка дна раны способствует переводу хронической раны в острую. В свою очередь этот перевод способствует активации эндогенных процессов регенерации тканей. Применение даже самых современных перевязочных материалов не даст положительных результатов без полноценной предварительной подготовки раны.

Объем хирургического вмешательства определяется состоянием раневого дефекта: некротизированная ткань удаляется скальпелем, ложкой Фолькмана, ножницами за один прием



или же поэтапно. При клинических проявлениях инфекции предпочтение следует отдать одноразовой процедуре, чтобы как можно быстрее удалить питательную среду для микроорганизмов (рис. 5).

#### Промывание раны

Второй этап местной обработки заключается в промывании раны. Важно понять, что целью промывания язвы у больных с СДС является удаление инородных частиц, поверхностных нежизнеспособных наслоений и остатков предыдущих раневых покрытий. Промывание не приводит к снижению количества бактерий, а только вызывает их перераспределение.

В настоящее время доказано токсическое действие на фибробласты и грануляционную ткань таких антисептиков, как раствор калия перманганата, бриллиантового зеленого, спиртового раствора йода, перекиси водорода (3%). Применение этих растворов приводит к химическому ожогу раневой поверхности, замедлению процесса эпителизации, а нередко и к углублению раневого дефекта [8].

Ниже перечислен ряд антисептиков, рекомендованных к применению у больных СД с язвенными дефектами при СДС:

- Водные растворы йода содержат комплекс йода с поливинилпирролидоном (в большинстве препаратов содержание йода составляет 10%). У данных препаратов отмечен широкий спектр антимикробной активности, включая синегнойную палочку. Наличие полимера значительно снижает повреждающее действие йода на ткани, не уменьшая при этом его антисептических свойств. В антисептике Браунодин содержится 7,5% повидон-йода. При этом доказано, что разведение препарата приводит к увеличению содержания в нем свободного йода, а это в свою очередь повышает бактерицидную активность препарата [9].

- Антисептики для лечения ран на основе полигексанида (Лавасепт, Пронтосан). Механизм их действия основан на дезактивации кислых фосфолипидов оболочки бактерий, поэтому препараты действуют бактерицидно в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Пронтосан (раствор и гель) помимо полигексамида содержит поверхностно-активное вещество ундециленовый амидопропил-бетаин (0,1%). Такое сочетание создает оптимальные условия для очищения раневого ложа от микробного содержимого с минимальным токсическим эффектом на грануляционную ткань и фибробласты [10].

- Хлоргексидин используется в виде водного раствора (0,05%); эффективен против грамположительных и грамотрицательных аэробных микробов. Малотоксичен. Активность хлоргексидина быстро снижается в присутствии органического материала (гной или кровь), поэтому промывание инфицированных ран и смену повязки рекомендуется проводить 2-3 раза в день.

- Раствор хлорида натрия (0,9%) является абсолютно безопасным очищающим агентом. Используется как средство выбора для промывания большинства неинфицированных ран.

После хирургической обработки и промывания на рану накладывается перевязочное средство. Выбор раневого покрытия зависит от ряда факторов, в частности, от фазы заживления раны, наличия и степени выраженности экссудата. Это могут быть многокомпонентные мази на водорастворимой основе, альгинаты, губки, гидроволокна и т. д.

#### Использование современных средств местной терапии

Ваккум-ассоциированная терапия (ВАКТ) основана на способности отрицательного давления удалять раневую экссудат и ликвидировать интерстициальный отек. Этот вид местного лечения ран давно используется как в стациона-

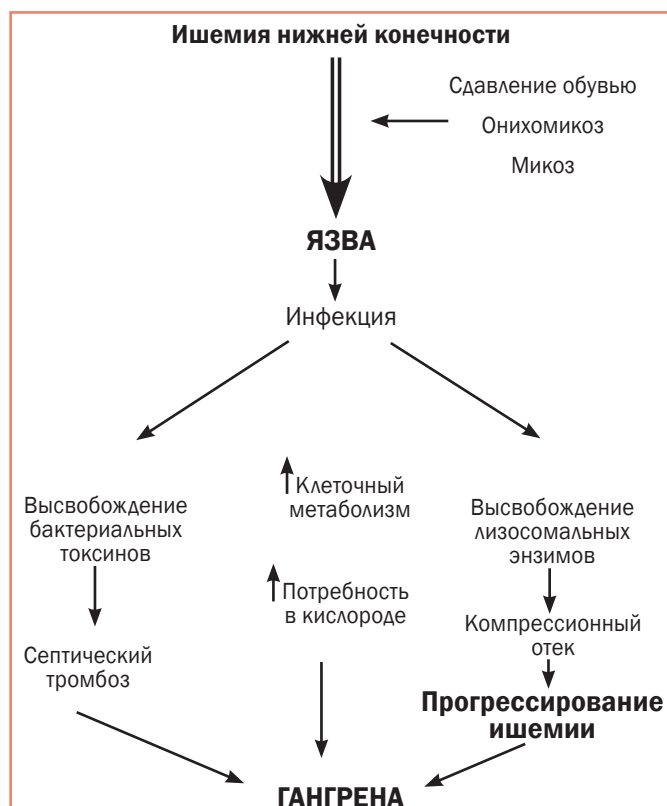


Рис. 6. Развитие гангрены нижней конечности при нейроишемической/ишемической форме СДС на фоне инфекции [предоставлено авторами] / Development of lower limb gangrene in neuro-ischemic/ischemic form of DFS on the background of infection [provided by the authors]



Рис. 7. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Инфицированные язвенные дефекты левой стопы [предоставлено авторами] / Diabetic foot syndrome, neuro-ischemic form. Infected ulcerative defects of the left foot [provided by the authors]



нарных, так и в амбулаторных условиях. В настоящее время ВАКТ подтвердила свою эффективность при лечении послеоперационных ран при СДС, но не рекомендуется в других ситуациях, в частности, для стимуляции грануляций при хронических ранах с вялотекущими грануляциями [11].

К дополнительным или адъювантным методам лечения можно отнести терапию факторами роста, применение клеточных технологий, физиотерапию. Следует отметить, что в настоящее время не получено убедительных доказательств преимуществ какого-либо из методов адъювантной терапии при СДС по сравнению со стандартной терапией.

Основой развития нейроишемических и ишемических язвенных дефектов является нарушение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей. Атеросклеротические бляшки сужают просвет артериальной стенки, что приводит к ишемии конечности. В результате кожа голени и стопы становится тонкой, сухой, лишенной волосяного покрова, уязвимой к малейшей травме. Курение является независимым фактором риска нарушения магистрального кровотока нижних конечностей. Безусловно, в сочетании с гипергликемией риск увеличивается. Как и при нейропатических язвенных дефектах, для возникновения нейроишемической (ишемической) язвы необходим пусковой механизм или внешний фактор (сдавление обувью, утолщенные микотически измененные ногтевые пластины, травма и т. д.). Однако в ряде случаев ишемический язвенный дефект возникает без нарушения целостности кожных покровов вследствие микроэмболии пальцевых и других мелких артерий стопы. Прогноз сохранения конечности зависит от:

- 1) степени ишемии;
- 2) локализации язвенного дефекта. Например, язвенные дефекты, расположенные в области пятки, находятся в худших условиях по сравнению с язвенными дефектами другой локализации.

Присоединение инфекции ухудшает течение процесса, особенно при снижении магистрального кровотока. Высвобождение лизосомальных ферментов из погибающих клеток вызывает вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости. Возникающий при этом отек тканей вызывает сдавление мелких сосудов, усугубляя гипоксию тканей. Бактериальные эндотоксины оказывают прямое повреждающее действие на клетки, что приводит к некрозу мягких тканей. Попадание бактериальных токсинов непосредственно в сосудистое русло приводит к септическому тромбозу, который полностью блокирует кровоток и увеличивает зону некроза тканей. Инфицированная нейроишемическая язва является одной из ведущих причин ампутаций нижних конечностей (рис. 6, 7).

Первостепенной задачей при нейроишемической форме СДС является восстановление магистрального кровотока. В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с наличием выраженного гнойно-некротического процесса на фоне недостаточного магистрального кровотока в пораженной конечности. В такой ситуации необходимо выполнить хирургическую обработку гнойно-некротического очага (объем вмешательства определяется степенью тяжести имеющегося инфекционного процесса) и восстановить магистральный кровоток в пораженной конечности в максимально короткие сроки (24-48 часов). Подобный междисциплинарный подход возможен в многопрофильных стационарах с наличием отделений гнойной и сосудистой хирургии. На этой же концепции основана организация центров по спасению конечности. После восстановления кровотока стратегия ведения пациента осуществляется по тем же принципам,

что и при нейропатических язвенных дефектах: контроль инфекции, местное лечение, режим разгрузки.

В подавляющем большинстве случаев (80-90%) при применении междисциплинарного подхода к ведению больных с СДС удается достичь заживления язвенных дефектов. По собственным данным отделения диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», из 503 пациентов с СДС выполнение высоких ампутаций потребовалось девяти пациентам: трем — на уровне голени (0,6%), шести — на уровне бедра (1,2%). Заживление в течение года без выполнения высоких и малых ампутаций в общей когорте пациентов отмечено в 407 случаев (81%) [12]. **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. Профилактика и лечение заболеваний стопы при диабете. Руководство, документы и рекомендации. Полная русскоязычная версия. М., 2016. 168 с.  
Prevention and management of foot disease in diabetes. Guidelines, documents and recommendations. Full Russian-language version. M., 2016. 168 P. (In Russ.)
2. Lazzarini P. A., Pacella R. E., Armstrong D. G., van Netten J. J. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med.* 2018. DOI: 10.1111/dme.13680.
3. Armstrong D. G., Swerdlow M. A., Armstrong A. A., Conte M. S., Paduls W. V., Bus S. A. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J. Foot Ankle Res.* 2020; 13: 1-4. DOI: 10.1186/s13047-020-00383-2.
4. Галстян Г. Р., Викулова О. К., Дедов И. И. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013-2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2018; 21 (3): 170-177.  
Galstyan G. R., Vikulova O. K., Isakov M. A., Zheleznyakova A. V., Serkov A. A., Egorova D. N., Artemova E. V., Shestakova M. V., Dedov I. I. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013-2016). *Sakharnyi diabet.* 2018; 21 (3): 170-177. (In Russ.)
5. LoGerfo F., Coffman D. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med.* 1984; 20-311 (25): 1615-1619.
6. Edmonds M., Blundell M., Morris M., Thomas E., Cotton L., Watkins P. Improved Survival of the Diabetic Foot: The Role of a Specialised Foot Clinic. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1986; 60 (232): 763-771.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск (дополненный). Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. М., 2023. С. 134-142.  
Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th issue (supplemented). Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Maiorov A. Yu. M., 2023. P. 134-142. (In Russ.)
8. Костюченко Б. М., Даценко Б. М. Раны и раневые инфекции. М.: Медицина, 1990. С. 186-297.  
Kostyuchenok B. M., Datsenko B. M. Wounds and wound infections. Moscow: Medicine, 1990. P. 186-297. (In Russ.)
9. Atemnkeng M. A., Plaizier-Vercammen J., Schuermans A. Comparison of free and bound iodine and iodide species as a function of the dilution of three commercial povidone-iodine formulations and their microbicidal activity. *International Journal of Pharmaceutics.* 2006; 317: 161-166.

10. Строй В. Н., Безуглый А. В., Шиляев А. В., Поггенполь В. С., Айрапетян Н. Э. Средства, содержащие поверхностно-активные вещества, в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний в условиях дневного хирургического стационара. Амбулаторная хирургия. Репринт статей выпусков № 3, 2006; № 3-4, 2009; № 1, 3, 2010. *Stroi V. N., Bezuglyi A. V., Shilyaev A. V., Poggenpol V. S., Airapetyan N. E. Means containing surfactants in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases in the conditions of day surgical hospital. Ambulatornaya khirurgiya. Reprint of articles of issues No. 3, 2006; No. 3-4, 2009; No. 1, 3, 2010. (In Russ.)*
11. Vas P., Rayman G., Dhatriya K., Driver V. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36 (S1): e3284. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3284>.
12. Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б. Анализ эффективности лечения больных с синдромом диабетической стопы в амбулаторных условиях. Сахарный диабет. 2024; 27 (4): 376-383. *Komeleyagina E. Yu., Antsiferov M. B. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with diabetic foot syndrome in outpatient settings. Sakharnyi Diabet.* 2024; 27 (4): 376-383. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Комелягина Елена Юрьевна**, д.м.н., заведующая отделением диабетической стопы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37; доцент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [komelelena@yandex.ru](mailto:komelelena@yandex.ru)

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37; профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [AntsiferovMB@zdrav.mos.ru](mailto:AntsiferovMB@zdrav.mos.ru)

#### Information about the authors:

**Elena Yu. Komeleyagina**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Diabetic foot Department, State Budgetary Healthcare Institution Endocrinological Dispensary of the Moscow City Department of Health; 37 Prechistenka str., Moscow, 119034, Russia; Associate Professor of Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; [komelelena@yandex.ru](mailto:komelelena@yandex.ru)

**Mikhail B. Antsiferov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the State Budgetary Healthcare Institution Endocrinological Dispensary of the Moscow City Department of Health; 37 Prechistenka str., Moscow, 119034, Russia; Professor of Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; [AntsiferovMB@zdrav.mos.ru](mailto:AntsiferovMB@zdrav.mos.ru)

Поступила/Received 10.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 19.02.2025

Принята в печать/Accepted 21.02.2025

# Диабетическая полиневропатия: что нового?

Е. Г. Демьяновская<sup>1</sup>✉

А. С. Васильев<sup>2</sup>

В. И. Шмырев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, [gamovaeg@mail.ru](mailto:gamovaeg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>

## Резюме

**Цель работы.** В статье рассматривается одно из самых распространенных неврологических осложнений сахарного диабета 2-го типа — диабетическая полиневропатия, которая присутствует у каждого третьего пациента с сахарным диабетом 2-го типа и является самой частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей в большинстве стран с высоким уровнем дохода.

**Результаты.** Обобщаются имеющиеся современные данные о патогенезе, новейших методах диагностики и прогнозирования диабетической полиневропатии. Объясняется этапность симптоматики диабетической полиневропатии на основании современных представлений о первоначальном поражении немиелинизированных волокон и дальнейшем вовлечении в патологический процесс более толстых и хорошо защищенных миелинизированных волокон. Особое внимание уделяется показателям, доступным для определения в рутинной клинической практике и хорошо известным клиницистам: гомоцистеину, лептину, рутинным сердечно-сосудистым маркерам, соотношению альбумин/креатинин и др. Наряду с ними упоминаются и прогрессивные биохимические и молекулярно-генетические маркеры диабетической полиневропатии, которые имеют наибольшие шансы войти в клиническую работу в ближайшее время, такие как эндокан, исследование гена *MAPK14*. Обсуждаются факторы риска развития диабетической полиневропатии в процессе лекарственного и немедикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа и способы их коррекции. Среди таких факторов — возможный дефицит цианокобаламина на фоне приема бигуанидов, тиамина и пиридоксина на фоне ограничительных диет. Обосновывается необходимость их дополнительной дотации при диабетической полиневропатии. Приводится современная стратегия патогенетически обоснованной терапии диабетической полиневропатии, ее место в клинической практике и ожидаемая польза от ее применения, не только в контексте восполнения пула витаминов группы В, но и применения альфа-липоевой кислоты с антиоксидантной активностью. Выносятся на обсуждение тренд последних лет — изучение предикторов ответа на лечение альфа-липоевой кислотой. Уделяется внимание особенностям патоморфоза диабетической полиневропатии в условиях новой реальности, которую создала пандемия COVID-19.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полиневропатия, гомоцистеин, лептин, эндокан, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, альфа-липоевая кислота, COVID-19

**Для цитирования:** Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Диабетическая полиневропатия: что нового? Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 16-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.002>

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

## Diabetic polyneuropathy: what's new?

Ekaterina G. Demianovskaya<sup>1</sup>✉

Aleksei S. Vasilev<sup>2</sup>

Vladimir I. Shmyrev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, [gamovaeg@mail.ru](mailto:gamovaeg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, [alexvasiliev@mail.ru](mailto:alexvasiliev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>



**Abstract**

**Objective.** The article discusses one of the most common neurological complications of type 2 diabetes mellitus – diabetic polyneuropathy, which is present in every third patient with type 2 diabetes mellitus and is the most common cause of non-traumatic amputation of the lower extremities in most high-income countries.

**Results.** The available modern data on the pathogenesis, the latest methods of diagnosis and prognosis of diabetic polyneuropathy are summarized. The stages of the symptoms of diabetic polyneuropathy are explained based on modern concepts of the initial lesion of unmyelinated fibers and the further involvement of thicker and well-protected myelinated fibers in the pathological process. Special attention is paid to the indicators available for determination in routine clinical practice and well-known to clinicians: homocysteine, leptin, routine cardiovascular markers, albumin/creatinine ratio, etc. Along with them, progressive biochemical and molecular genetic markers of diabetic polyneuropathy are mentioned, which have the greatest chance of entering clinical work in the near future, such as endocan, the study of the *MAPK14* gene. The risk factors for the development of diabetic polyneuropathy in the course of drug and non-drug treatment of type 2 diabetes mellitus and ways to correct them are discussed. Among such factors is a possible deficiency of cyanocobalamin while taking biguanides, thiamine and pyridoxine on the background of restrictive diets. The necessity of their additional subsidies for diabetic polyneuropathy is substantiated. The article presents a modern strategy for pathogenetically based therapy of diabetic polyneuropathy, its place in clinical practice and the expected benefits of its use, not only in the context of replenishing the pool of B vitamins, but also the use of alpha-lipoic acid with antioxidant activity. The trend of recent years is the study of predictors of response to alpha-lipoic acid treatment. Attention is paid to the peculiarities of the pathomorphosis of diabetic polyneuropathy in the context of the new reality created by the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, homocysteine, leptin, endocan, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, alpha-lipoic acid, COVID-19

**For citation:** Demianovskaya E. G., Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Diabetic polyneuropathy: what's new? Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Д**иабетическая полиневропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), наряду с диабетической ретинопатией, нефропатией и сердечно-сосудистыми осложнениями [1]. Подсчитано, что каждый третий пациент с СД страдает ДПН, но примерно половина не испытывает значимых клинических проявлений ДПН, либо не обращает на них должного внимания [2]. Между тем распространенность диабетической полиневропатии среди пациентов с СД составляет от 30% до 90%, в зависимости от применяемых методов диагностики, причем поражение периферической нервной системы уже выявляется у 2,8–11,2% лиц с предиабетом [3].

ДПН является наиболее распространенной причиной нетравматической ампутации нижних конечностей в большинстве стран с высоким уровнем дохода [4]. Спектр клинических проявлений ДПН чрезвычайно широк и включает онемение, боль, парестезии в конечностях, среди последствий ДПН – язвы, инфекции, контрактуры Шарко, переломы стопы или лодыжки [5]. Боль, связанная с ДПН, может серьезно влиять на сон, эмоциональное состояние и общее физиологическое функционирование пациента, приводя к снижению качества жизни [5].

Раннее выявление и начало лечения ДПН ассоциированы с лучшим прогнозом для пациентов [5]. Однако до сих пор не утверждены унифицированные предикторы развития и прогрессирования ДПН, нет единых рекомендаций по лечению ДПН. Это затрудняет формирование оптимальной стратегии работы с пациентами. В сложившихся условиях большое значение имеет обобщение имеющихся знаний о ДПН, отслеживание новых направлений диагностики и лечения ДПН, ознакомление с появляющимися данными исследований, которые представляют интерес для реальной клинической практики.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДПН

Патофизиологически и топически ДПН представляет собой поражение периферических нервов на фоне системного про-

цесса – т. е. для ДПН характерна симметричная симптоматика со стороны дистальных отделов конечностей, обусловленная разрушением миелина миелинизированных нервных волокон, повреждением немиелинизированных волокон, атрофией аксонов и, как результат, снижением скорости проведения двигательных импульсов и нарушением сенсорной передачи [6]. Для правильного понимания патогенеза ДПН важно помнить специфику анатомии двигательных и сенсорных волокон. Периферический нерв представлен аксоном, цитоплазматическими отростками и шванновскими клетками, которые являются разновидностью глиальных клеток. Глиальные клетки обладают изолирующими свойствами и обеспечивают условия для быстрой, точной передачи потенциалов действия на большие расстояния. Миелинизированные нервные волокна окружены глиальными клетками по периферии аксонов. Более мелкие аксоны, тоже при участии шванновских клеток, но уже без формирования миелиновой оболочки, образуют немиелинизированные пучки Ремака. Структура, образованная миелиновой оболочкой и аксоном, имеет радиальную полярность и состоит из ряда внутренних мембран. Она богата рецепторами и молекулами адгезии, которые поддерживают гомеостаз периаксонального пространства. Гипергликемия нарушает сигнальные пути и регуляторные функции глиальных клеток, аутофагию и клеточный метаболизм, запускает митохондриальную дисфункцию. Без защиты и поддержки глиальных клеток уязвимыми становятся в первую очередь сенсорные нейроны как в дистальном сегменте периферии, так и в составе спинномозговых ганглиев и корешков, поскольку они часто образуют немиелинизированные нервные волокна. Двигательные волокна поражаются несколько позже в результате окислительного стресса, нарушения обмена веществ, микроангиопатии и других факторов при диабете, ведущих к демиелинизации и повреждению нейронов, которые образуют миелинизированные волокна. Поэтому в клиническом дебюте ДПН часто преобладают сенсорные жалобы [7–9].

Интересно, что молекулярный механизм ДПН при СД 1-го и 2-го типов различается. При СД 1-го типа развитие ДПН связывают с нарушением ядерной экспрессии генов, С-пептидом, биосинтезом липидов и холестерина, а при СД 2-го типа специфически экспрессируемые гены опосредуют в основном функцию межклеточных контактов, каналов ионного транспорта, а также нарушаются сигнальные пути MAP-киназы, отвечающей за реакцию клеток на внешние стимулы и регулирующей пролиферацию клеток, митоз, дифференцировку и апоптоз [10–12]. Изучение патогенеза ДПН при различных типах СД способствует разработке и применению более эффективных методов лечения.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ И ПРЕДИКТОРЫ ДПН

Очевидно, что в основе ДПН лежит нарушение метаболизма глюкозы. Однако прямая глюкозотоксичность является не единственным и, возможно, не главенствующим фактором повреждения периферических нервов. Об этом свидетельствует прямая корреляция тяжести ДПН с уровнем гликемией при СД 2-го типа, на которую указывают многие исследователи [13]. Более того, повреждение нервов при СД 2-го типа может начаться задолго до установления диагноза диабета, на этапе нарушения толерантности к глюкозе — предиабета, и нельзя исключить чрезвычайно раннее вовлечение в процесс мелких нервных волокон [14]. При СД 1-го типа контроль уровня глюкозы замедляет прогрессирование ДПН, что связывают с особенностями ее патогенеза, а также меньшей распространенностью метаболического синдрома при этом типе диабета [15]. В последние годы появляется большое количество исследований, направленных на изучение влияния различных метаболитов и генетических особенностей на развитие ДПН. Особый интерес представляют показатели, которые доступны для определения в рутинной клинической практике, а также активно развивающиеся направления, которые вскоре могут войти в диагностический арсенал для прогнозирования, диагностики и лечения ДПН.

#### Гомоцистеин

Гомоцистеин — это серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина и цистеина. Основным источником гомоцистеина в организме человека является метионин, содержащийся в животном белке (например, в говядине, баранине, свинине, курином мясе, рыбе, яйцах и т. д.). В зависимости от стиля питания в организме каждого человека уровень и содержание гомоцистеина индивидуальны. В целом у здорового человека его очень мало. Как правило, уровень гомоцистеина выше у мужчин, чем у женщин, и он повышается с возрастом, независимо от пола. Уровень гомоцистеина может повышаться при недостатке фолиевой кислоты, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> [16].

Внимание к гомоцистеину стало трендом последних лет в кардиологии, т. к. была обнаружена связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, с ранней смертностью населения от 30 лет; также гипергомоцистеинемия была выявлена более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца [17]. В недавних исследованиях было показано, что гипергомоцистеинемия ассоциирована с развитием ДПН: в одном из них частота встречаемости ДПН у пациентов с диабетом и высоким уровнем гомоцистеина составила 98,5%, а при нормальном уровне гомоцистеина на фоне диабета — всего 36,2% [18]. Некоторые исследователи не исключают, что гомоцистеин может стать прогностическим маркером развития ДПН при СД 2-го типа [16].

#### Адипонектин

Жировая ткань вырабатывает биологически активные молекулы, среди которых известен адипонектин — адипокин с противовоспалительными, антиатеросклеротическими, эндотелий-протективными свойствами, а также способностью повышать чувствительность тканей к инсулину [19]. Молекулярно-биологические исследования показали, что непосредственно в нервной ткани адипонектин активирует рецепторы, стимулирующие фосфорилирование и увеличивающие жизнеспособность двигательных нейронов в условиях гипергликемии [20]. Помимо этого, обнаружена перекрестная активность адипонектина в отношении  $\mu$ -опиоидных рецепторов [20]. Таким образом, рецептор адипокина может служить лигандом двойного действия при ДПН с нейропротективной и противоболевой активностью. Этот механизм рассматривается в качестве дополнения к уже известному эффекту адипонектина: улучшению кровоснабжения периферических нервов благодаря защите эндотелия сосудов звена *vasa nervorum* от окислительного стресса [21]. В исследованиях у пациентов с высоким уровнем адипонектина в крови риск развития ДПН был достоверно ниже, в том числе после учета поправок на возраст, стаж диабета, курение и даже индекс массы тела [21].

#### Лептин

Физиологический антипод адипонектина — лептин, который также синтезируется адипоцитами [19]. Лептин — гормон сытости, Оон обладает провоспалительными свойствами, регулирует массу тела, подавляя потребление пищи и стимулируя расход энергии посредством обратной связи между адипоцитами и гипоталамусом [19]. Повышенные уровни лептина у пациентов с ожирением обусловлены развитием лептинорезистентности. Все регуляторные функции лептина на фоне сформировавшейся лептинорезистентности нивелируются [20], и, его уровень часто повышается при ожирении и СД 2-го типа [19]. Известно, что лептин способствует выработке провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, которые приводят к повреждению нервов посредством воспалительных процессов [18]. Кроме того, было доказано, что лептин ухудшает функцию эндотелия и способствует атерогенезу, может приводить к микрососудистым осложнениям, которые влияют на состояние и функцию периферических нервов [19–21]. Повышение уровня лептина в крови чаще регистрируется при ДПН, чем при диабете без ДПН, также в одном из исследований у пациентов с диабетом и самым высоким уровнем лептина риск развития ДПН был значительно выше, чем у пациентов с самым низким уровнем лептина и диабетом [20]. Этот эффект не зависел от стажа диабета и сопутствующих заболеваний, что дало авторам основание рассматривать лептин как независимый предиктор развития ДПН при СД 2-го типа [21].

#### Рутинные сердечно-сосудистые маркеры

Крупное исследование с участием 5249 пациентов показало, что с развитием ДПН могут быть связаны показатели, которые обычно определяют для подсчета сердечно-сосудистых рисков: гипертриглицеридемия  $\geq 1,7$  ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,0$  у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин, уровень С-пептида  $\geq 1550$  пмоль/л [22]. При этом не была статистически доказана связь этих показателей с развитием невропатической боли при ДПН [22]. Интересно, что ранее с риском развития ДПН связывали также низкий уровень общего холестерина на фоне лечения статинами, полагая, что гипохолестеринемия замедляет регенерацию периферических нервов [23]. Однако проведенное позже исследование

опровергло эту концепцию, представив доказательства связи ДПН с низким уровнем холестерина фракции ЛПВП [22].

### СООТНОШЕНИЕ АЛЬБУМИН/КРЕАТИНИН

Определение соотношения альбумин/креатинин рекомендовано всем пациентам с СД 2-го типа для выявления диабетической нефропатии [24]. Оценку проводят при постановке диагноза диабета, далее — не реже одного раза в год, а при альбуминурии  $\geq 3$  мг/ммоль и/или рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — два раза в год [24]. Диабетическая нефропатия отражает поражение микрососудистого русла при диабете, а микроциркуляция играет важную роль для сохранности периферических нервов [25]. Недавнее исследование показало, что соотношение альбумин/креатинин повышается при ДПН на фоне диабетической нефропатии в сравнении с пациентами без ДПН [25]. Показатели соотношения альбумин/креатинин продемонстрировали значительную связь со скоростью проведения по двигательным волокнам локтевого, срединного, большеберцового и малоберцового нервов, а также по чувствительным волокнам локтевого, срединного и малоберцового нервов даже после поправки на систолическое давление и HbA<sub>1c</sub> [25].

#### Эндокан

Исследования эндокана являются частью биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики ДПН. Эндокан (прежнее название — специфическая молекула эндотелиальных клеток-1) представляет собой растворимый протеогликан дерматансульфата, который экспрессируется и секретируется в кровоток из эндотелиальных клеток [26]. Эндокан регулирует активацию эндотелия, его проницаемость и пролиферацию. Экспрессия эндокана повышается либо проангиогенными факторами, либо провоспалительными цитокинами, его определением сначала заинтересовались кардиологи, рассматривая эндокан в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля [27]. Затем была выявлена положительная корреляция между синтезом эндокана и микрососудистыми осложнениями СД, такими как диабетическая ретинопатия и ДПН [28]. Некоторые авторы полагают, что эндокан является новым биомаркером ангиогенеза у пациентов с осложнениями диабета, отражающим, в частности, развитие ДПН [28].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В контексте изучения генетики СД исследуется также и генетика ДПН. Имеющиеся на текущий момент данные не позволяют делать однозначные выводы и рекомендовать какие-либо конкретные исследования на практике — требуется дальнейшее изучение вопроса. Предполагается, что патогенез ДПН частично обусловлен генетической предрасположенностью с полигенным наследованием [6]. В качестве ключевого локуса, определяющего генетическую предрасположенность к ДПН, рассматривается ген, кодирующий митоген-активируемую протеинкиназу 14 (*MAPK14*) [29]. Он расположен на 6-й хромосоме. Одна из разновидностей его конечного продукта экспрессируется в периферических нервах и определяет реакции на внешние воздействия, в том числе окислительный стресс [29].

Как известно, исходная ДНК является не единственным источником наследственной информации. Долгосрочные наследуемые изменения в экспрессии генов, на которые влияет окружающая среда, способная подавлять или стимулировать экспрессию белков на уровне транскрипции, изуча-

ет эпигенетика. Эпигенетические наследуемые процессы не зависят от основной последовательности ДНК, но влияют на экспрессию генов. Эпигенетические процессы также называют «неменделевским наследованием». Хорошо изучен такой эпигенетический механизм, как метилирование ДНК. В ходе него при помощи специальных ферментов (ДНК-метилаз) к ДНК присоединяются метильные группы в определенной последовательности. Показано, что метилированные участки есть практически в 70% генома [30]. Исследования подтвердили, что эпигенетические модификации могут определять аномальные уровни экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, нейронных рецепторов и ионных каналов, которые задействованы в развитии ДПН [31].

### ФАКТОРЫ ДПН, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ ДИАБЕТА

Более полувека продолжается дискуссия о том, что метформин вызывает дефицит витамина B<sub>12</sub> [32]. Вопрос крайне важный в контексте ДПН, т. к. дефицит цианокобаламина сам по себе провоцирует развитие дистальной полиневропатии в результате нарушения двух ключевых биохимических реакций, необходимых для нормального функционирования нервной ткани: превращения гомоцистеина в метионин и митохондриальной трансформации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Накопление гомоцистеина и метилмалонической кислоты оказывает нейротоксический эффект. Считается, что бигуаниды снижают всасывание кальция в тонком кишечнике, а кальций необходим для нормального усвоения витамина B<sub>12</sub>. Исследования последних лет подтвердили негативное влияние метформина на усвоение витамина B<sub>12</sub>. Однако у пациентов с исходно достаточным уровнем цианокобаламина прием метформина может и не привести к функциональному или клиническому дефициту. У людей с низким уровнем витамина B<sub>12</sub> после длительного применения метформина может развиваться функциональный или клинический дефицит цианокобаламина. Некоторые авторы считают, что перед назначением метформина может быть целесообразно определение уровня витамина B<sub>12</sub> и компенсация его нехватки при необходимости [33].

Соблюдение диеты является неотъемлемой частью стратегии многофакторного воздействия при СД 2-го типа [24]. В последние годы набирают популярность низкоуглеводные и кетогенные диеты [34]. Низкоуглеводные диеты обычно предполагают ограничение потребления фруктов, семян, бобовых, злаков и муки, из которых делают хлеб, макароны и другие богатые углеводами продукты. Это приводит к низкому потреблению необходимых витаминов и микроэлементов, содержащихся в этих продуктах. Так, есть сообщения о низком потреблении витаминов группы В, железа, магния и клетчатки при соблюдении низкоуглеводной диеты [35]. В отдельных исследованиях сообщалось о развитии тяжелого жизнеугрожающего дефицита тиамин при соблюдении кетогенной диеты [36]. Танины, содержащиеся в чае и кофе, могут дополнительно препятствовать усвоению тиамин [37]. Давно известно, что при СД тиамин угнетает гликолиз и синтез лактата, что позволяет ослабить токсический эффект гипергликемии на нервные волокна. Тормозя неферментативное гликирование белков, тиамин и его активный метаболит — тиаминпирофосфат — могут блокировать развитие ДПН и способствовать регрессу уже существующего поражения периферических нервов [38]. За счет активации тиамин транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Кроме того, тиамин нивелирует



негативное влияние конечных продуктов гликирования на механизмы аксонального транспорта [39].

Ограничительные диеты могут создавать условия для дефицита и других нутриентов с нейропротективным действием при ДПН — например, пиридоксина. Кроме недостаточного поступления пиридоксина с пищей, играет роль также повышенная мобилизация его активных метаболитов в условиях повышенного провоспалительного фона при диабете, повышенная потребность в пиридоксаль-зависимых ферментах из-за изменения метаболизма триптофана при диабете, а также пролиферация иммунокомпетентных клеток [40].

Достаточные дотации вышеупомянутых витаминов группы В ( $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$ ) были и остаются крайне важным моментом для предупреждения и лечения ДПН, рассматриваются как часть патогенетической терапии ДПН — тиамин, пиридоксин и цианокобаламин снижают тканевой пул конечных продуктов гликирования и предотвращают тем самым повреждение нервных волокон [41]. Некоторые пациенты могут испытывать особую потребность в витаминах группы В, в частности, пиридоксине, из-за наследственных дефектов его синтеза и метаболизма в организме [42]. Витамины  $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$  не синтезируются и не накапливаются впрок в организме, поэтому многие исследователи напоминают о необходимости их достаточного поступления извне при СД и ДПН [33, 37, 42, 43]. Комбилипен — это комплекс витаминов группы В, содержащий в своем составе  $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$  в лечебных дозах, предназначенный для лечения широкого ряда неврологических заболеваний, в том числе и диабетической невропатии. Лекарственный препарат представлен в двух формах выпуска: инъекционной (Комбилипен) и таблетированной (Комбилипен табс) [47, 48].

Комбилипен табс содержит в своем составе витамин  $B_1$  в форме бенфотиамина, который обладает практически 100% биодоступностью при пероральном приеме, что обеспечивает более высокую концентрацию тиамина в плазме крови [61]. Создание жирорастворимых форм тиамина, обладающих наибольшей биодоступностью и проникновением в периферический нерв, позволяет проводить длительную терапию на ранней стадии диабетической невропатии, задержать ее прогрессирование и развитие осложненных форм [44]. Входящие в состав Комбилипена табс витамин  $B_6$  в дозировке 100 мг, позволяет снизить риск развития сенсорной невропатии [62], а витамин  $B_{12}$  в дозировке 2 мкг усиливает действие других витаминов, входящих в состав препарата [63, 64].

Положительный эффект для восстановления и протекции периферических нервных волокон позволяет получить полный терапевтический курс Комбилипена при ДПН в виде ступенчатой схемы: внутримышечные инъекции препарата 1 раз в сутки в течение 5–10 дней с последующим пероральным приемом Комбилипена Табс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение месяца [47, 48].

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота является кофактором активности пируватдегидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, играя важнейшую роль в окислительном метаболизме митохондрий. Являясь патогенетически ориентированным фармакотерапевтическим средством, она оказывает антиоксидантное действие и активно используется при лечении ДПН [49]. Исследования показали, что применение альфа-липоевой кислоты повышает скорость проведения импульсов по нервному волокну и защищает периферические нервы от окислительного стресса, вызванного гипергликемией при ДПН [50]. Кроме того, альфа-липоевая кислота может повышать окислительно-восстановительный потенциал нейронов с помощью различных механизмов, например, активации син-

теза клеточного глутатиона, повышения активности нейронной синтазы оксида азота, подавления активности НАДФН-оксидазы, подавления ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B) и усиления опосредованной оксидом азота вазодилатации [51]. Ступенчатая схема терапии альфа-липоевой кислотой также предусматривает период насыщения с поддерживающим периодом лечения: внутривенное введение препарата Октолипен в дозе 600 мг/сутки в течение 2–4 недель с последующим длительным (не менее трех месяцев) пероральным приемом Октолипена в той же суточной дозе 600 мг [52, 53].

Трендом изучения альфа-липоевой кислоты при ДПН является прогнозирование эффективности ее применения. В качестве возможных биомаркеров — предикторов ответа на лечение тиоктовой кислотой предлагаются показатели, отражающие выраженность оксидативного стресса, такие как каллистагин, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин [54, 55]. Была показана корреляция между исходным уровнем этих маркеров, наличием симптомов ДПН, последующим снижением биомаркеров и уменьшением симптомов ДПН на фоне лечения альфа-липоевой кислотой [54, 55]. Патогенетический механизм действия и благоприятный профиль безопасности допускают длительный прием тиоктовой кислоты. Так, по современным данным некоторых авторов, длительность приема в превентивных целях (даже при отсутствии четкой симптоматики ДПН) составляла  $\geq 4$  лет [51], тогда как в других исследованиях, включивших пациентов с болевой формой ДПН, средняя продолжительность применения тиоктовой кислоты составляла 5 лет [65].

В настоящее время особый интерес со стороны научных сообществ представляет возможность изучения сочетанного применения альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В, включая жирорастворимые формы, на разных стадиях ДПН с учетом различного действия на патогенетические механизмы развития диабетической дистальной полиневропатии [56]. В протоколе, включавшем 58 больных СД 2-го типа с ДПН, которым в качестве дополнительной терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (в т. ч. Октолипен) по 600 мг/сут в/в капельно и витамины группы В (в т. ч. Комбилипен) по 2 мл/сут в/м в течение 2 недель с дальнейшим пероральным приемом препаратов альфа-липоевой кислоты по 600 мг/сут и жирорастворимых форм тиаминасодержащих витаминов (в т. ч. Комбилипен Табс) в течение 12 недель, было выявлено улучшение «позитивной» неврологической симптоматики по шкале TSS (Total Symptom Score) и уменьшение «негативной» по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score — Lower Limb), а также снижение выраженности симптомов невропатии по опроснику Мак-Гилла, тенденции к росту амплитуды М-ответа со снижением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения, достижение индивидуального целевого гликемического контроля ( $HbA_{1c}$ ) в сравнении с пациентами, которые получали только сахароснижающую терапию [44].

### ДЕБЮТ И ПРОГНОЗ ДПН ПРИ COVID-19

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом *SARS-CoV-2*, спровоцировала ухудшение положения во многих областях медицины и здравоохранения, одними из серьезно пострадавших стали пациенты с СД 2-го типа. *SARS-CoV-2* проникает в клетку после прикрепления к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента, которые широко представлены в жировой ткани и бета-клетках поджелудочной железы. *SARS-CoV-2* потенцирует склонность к кетозу, нарушая метаболизм глюкозы и вызывая гибель бета-клеток поджелудочной железы. Этот механизм приводит к ухудшению течения СД 2-го типа у пациентов с *SARS-CoV-2* [57].

Показано, что у пациентов с предсуществующим диабетом на фоне болезни, вызванной COVID-19, зачастую дебютирует ДПН. Это связано с повышением провоспалительного фона, иммунными процессами, нейротоксическими побочными эффектами препаратов, используемых для лечения COVID-19, компрессией периферических нервов при длительном постельном режиме, особенно в отделении интенсивной терапии [57]. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований оказалось, что COVID-19 сам по себе может провоцировать паралич постинфекционную полиневропатию с вовлечением волокон малого калибра [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН была и остается предметом изучения не только для клиницистов, но и для специалистов в области биохимических и молекулярно-генетических исследований. С точки зрения патофизиологии механизм развития ДПН достаточно хорошо изучен, однако многие специалисты отмечают нехватку информации о молекулярных мишенях в контексте пусковых механизмов ДПН и возможных точек приложения лекарственных препаратов [59]. Восполнение этих пробелов, очевидно, займет определенное время, в течение которого пациенты с ДПН, тем не менее, должны получать необходимое лечение.

За последние годы наступило понимание, что причины развития ДПН находятся далеко за рамками прямой глюкозотоксичности. Это привело к изменению парадигмы лечения ДПН: контроль глюкозы крови стал рассматриваться как базовое мероприятие, которого может быть недостаточно для предотвращения и тем более компенсации ДПН. Таким образом, ДПН стала рассматриваться как нозология, этиологически связанная с СД, но имеющая свои патофизиологические паттерны дальнейшего развития и, соответственно, нуждающаяся в отдельной коррекции [13, 15, 60].

В последнее время были получены новые интересные данные о биохимических предикторах ДПН. На роль маркерных молекул и показателей претендуют как уже известные и широко используемые, так и абсолютно новые, которые только недавно стали входить в клиническую практику [16–28]. Их диагностическая ценность и целесообразность широкого внедрения в контексте ДПН находятся на стадии изучения, однако уже имеющиеся по ним данные можно учитывать при персонализированном ведении пациентов с ДПН.

При выработке тактики лечения СД 2-го типа следует принимать во внимание работу с рисками развития ДПН, в том числе на фоне применения бигуанидов, а также при соблюдении ограничительных диет [32–39]. Назначение тиамина, пиридоксина и цианокобаламина может носить не только компенсаторный характер, но и рассматриваться как часть стратегии патофизиологической коррекции механизмов развития ДПН [33–43]. В контексте патофизиологического лечения ДПН изучается роль антиоксидантов с высоким профилем безопасности — так, возможно длительное (свыше 4 лет) применение альфа-липоевой кислоты, в том числе при субклинических вариантах ДПН, ступенчатые схемы комбинированного лечения препаратами нейротропного действия с различными точками приложения при ДПН [44–56].

Вынужденным направлением работы последних лет стала ДПН на фоне и после перенесенного COVID-19. Пациентов с ДПН и COVID-19 рассматривают в зоне двойного риска: возможно как ухудшение течения уже имеющейся ДПН, так и ее развитие *de novo* [57, 58]. **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. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M. A., van Doorn P. A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31 (1): 5–20.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12 Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Suppl 1): S231–S243.
3. Бирюкова Е. В., Ганненкова Е. С., Соловьева И. В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *РМЖ.* 2020; 1: 14–19. Biryukova E. V., Gannenkova E. S., Solovieva I. V. Diabetic polyneuropathy: what have we achieved in understanding the problem? *RMJ.* 2020; 1: 14–19. (In Russ.)
4. Boulton A. J. M., Armstrong D. G., Kirsner R. S., Attinger C. E., Lavery L. A., Lipsky B. A., et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Compendia.* 2018; 2018 (2).
5. Selvarajah D., Kar D., Khunti K., Davies M. J., Scott A. R., Walker J., et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 938–948.
6. Elafros M. A., Andersen H., Bennett D. L., Savellieff M. G., Viswanathan V., Callaghan B. C., et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurology.* 2022; 21 (10): 922–936.
7. Du W., Wang N., Li F., Jia K., An J., Liu Y., et al. STAT3 phosphorylation mediates high glucose-impaired cell autophagy in an HDAC1-dependent and -independent manner in Schwann cells of diabetic peripheral neuropathy. *FASEB J.* 2019; 33 (7): 8008–8021.
8. Liu Y. P., Shao S. J., Guo H. D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sci.* 2020; 248: 117459.
9. Cernea S., Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism: Clin Experimental.* 2021; 123: 154867.
10. Sima A. A., Kamiya H. Diabetic neuropathy differs in type 1 and type 2 diabetes. *Ann New York Acad Sci.* 2006; 1084: 235–249.
11. Hur J., O'Brien P. D., Nair V., Hinder L. M., McGregor B. A., Jagadish H. V., et al. Transcriptional networks of murine diabetic peripheral neuropathy and nephropathy: common and distinct gene expression patterns. *Diabetologia.* 2016; 59 (6): 1297–1306.
12. Gu Y., Qiu Z. L., Liu D. Z., Sun G. L., Guan Y. C., Hei Z. Q., et al. Differential gene expression profiling of the sciatic nerve in type 1 and type 2 diabetic mice. *Biomed Rep.* 2018; 9 (4): 291–304.
13. Lachin J. M., Bebu I., Bergenstal R. M., et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (6): 777–783.
14. Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; 9 (1).
15. Callaghan B. C., Little A. A., Feldman E. L., Hughes R. A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6: CD007543.
16. Lv N., Jia L., Liu F., Cheng L., Liu F., Kuang J., Chen X. Elevated circulating homocysteine concentrations delayed nerve conduction velocity and increase the risk of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15: 1451758.
17. Peng H. Y., Man C. F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ. Sci. B.* 2015; 16 (1): 78–86.
18. Li M., Wu K., Chang J., Jiang W. C. A retrospective study on the time in range of blood glucose and type 2 diabetic peripheral neuropathy. *BioMed Res Int.* 2022; 2022: 2743679.
19. Clemente-Suárez V. J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A. I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C. C., Tornero-Aguilera J. F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines.* 2023; 11 (5): 1290.
20. Болотова Н. В., Курдиян М. С., Филина Н. Ю. Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020; 16 (3): 707–713.
21. Bolotova N. V., Kurdiyan M. S., Filina N. Y. Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). *Saratovskii nauchno-meditinskii Zhurnal.* 2020; 16 (3): 707–713. (In Russ.)
22. Chen Z., Fu S., Lai S., Fu M., Du G. Association of circulating adiponectin and leptin levels with the risk of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15: 1505082.

22. Christensen D. H., Knudsen S. T., Gylfadottir S. S., et al. Metabolic Factors, Lifestyle Habits, and Possible Polyneuropathy in Early Type 2 Diabetes: A Nationwide Study of 5,249 Patients in the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) Cohort. *Diabetes Care*. 2020; 43 (6): 1266-1275.
23. Andersen S. T., Witte D. R., Dalsgaard E. M., et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 1068-1075.
24. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022 г.  
Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)
25. Zhang H., Yang S., Wang H., Fareeduddin Mohammed Farooqui H., Zhu W., Niu T., Zhang Z., Chen Y., Huang L., Zhang Y., He M., Song B., Feng S., Zhang H. Assessing the diagnostic utility of urinary albumin-to-creatinine ratio as a potential biomarker for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 27198.
26. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23 (2): 73.
27. Алиева А. М., Резник Е. В., Байкова И. Е., Теплова Н. В., Макеева Л. М., Воронкова К. В., Хаджиева Н. Х., Модестова А. В., Тотолян Г. Г., Валиев П. К., Лу А. М., Котикова И. А., Никитин И. Г. Эндокан — ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (1): 20-28.  
Alieva A. M., Reznik E. V., Baikova I. E., Teplova N. V., Makeeva L. M., Voronkova K. V., Khadzheva N. H., Modestova A. V., Totolyan G. G., Valiev R. V. V., Totolyan G. G., Valiev R. K., Lee A. M. K., Li A. M., Kotikova I. A., Nikitin I. G. Endocan — a key player in cardiovascular pathology. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (1): 20-28. (In Russ.)
28. Jena P. P., Nanda R., Ghosh A., Patel S., Shah S., Mohapatra E. Endocan expression and correlation with other endothelial determinants in developing a score for early identification of diabetic peripheral neuropathy. *Sci Rep*. 2025; 15 (1): 850.
29. Ustinova M., Peculis R., Rescenko R., Rovite V., Zaharenko L., Elbere I., Silamikele L., Konrade L., Sokolovska J., Pirags V., Klovins J. Novel susceptibility loci identified in a genome-wide association study of type 2 diabetes complications in population of Latvia. *BMC Med Genomics*. 2021; 14 (1): 18.
30. Berger S. L., Kouzarides T., Shiekhattar R., Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009; 23: 781-783.
31. Gao T., Luo J., Fan J., Gong G., Yang H. Epigenetic modifications associated to diabetic peripheral neuropathic pain (Review). *Mol Med Rep*. 2025; 31 (1): 28.
32. Berchold P., Bolli P., Arbenz U., Keiser G. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy observations on the mode of action of biguanides. *Diabetologia*. 1969; 5 (6): 405-412.
33. Miller J. W. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018; 9 (4): 511S-518S.
34. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Aas A.-M., Axelsen M., et al. Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023; 66 (6): 965-985.
35. Malik N., Tonstad S., Paalani M., Dos Santos H., Luiz Do Prado W. Are long-term FAD diets restricting micronutrient intake? A randomized controlled trial. *Food Sci Nutr*. 2020; 8 (11): 6047-6060.
36. Hoyt C. S., Billson F. A. Optic neuropathy in ketogenic diet. *Br J Ophthalmol*. 1979; 63 (3): 191-194.
37. Pacei F., Tesone A., Laudi N., et al. The relevance of thiamine evaluation in a practical setting. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2810.
38. Vinik A. I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am. J. Med*. 1999; 107: 17-26.
39. Michalak S., Michałowska-Wender G., Adamcewicz G., Wender M. B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013; 51 (3): 222-226.
40. Wu H. H. L., McDonnell T., Chinnadurai R. Physiological Associations between Vitamin B Deficiency and Diabetic Kidney Disease. *Biomedicine*. 2023; 11 (4): 1153.
41. Спасов А. А., Соловьева О. А., Кузнецова В. А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 6 (51): 3-7.  
Spasov A. A., Solovieva O. A., Kuznetsova V. A. Protein glycation in diabetes mellitus and possibilities of its pharmacologic correction (review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2017. 51 (6): 3-7. (In Russ.)
42. Mascolo E., Verni F. Vitamin B<sub>6</sub> and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3669.
43. Beltramo E., Mazzeo A., Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetol*. 2021; 58 (11): 1433-1439.
44. Дубинина И. И., Берстнева С. В., Баранов В. В., Азимкова Л. В. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (4): 315-321.  
Dubinina I. I., Berstneva S. V., Baranov V. V., Azimkova L. V. Effectiveness of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (4): 315-321. (In Russ.)
45. Воробьева О. В. Подходы к профилактике и лечению диабетической невропатии. *ЭФ: неврология и психиатрия*. 2012; 5: 42-48.  
Vorobyeva O. V. Approaches to prevention and treatment of diabetic neuropathy. *EF: nevrologiya i psichiatriya*. 2012; 5: 42-48. (In Russ.)
46. Отчет о результатах открытого, рандомизированного исследования сравнительной фармакокинетики препаратов Комбилипен® табс (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия) и Нейромультивит® («Ланнахер Хаймитель ГмбХ», Австрия), 2010.  
Report on the results of an open, randomized study of comparative pharmacokinetics of Combipen® tabs (Pharmstandard-UfaVITA JSC, Russia) and Neuromultivit® (Lannacher Heilmittel GmbH, Austria), 2010. (In Russ.)
47. Инструкция по медицинскому применению препарата Комбилипен®. ЛП-№=(007054)-(РГ-RU) от 30.09.2024.  
Instructions for medical use of the drug Combipen®. LP-#=(007054)-(RG-RU) from 30.09.2024. (In Russ.)
48. Инструкция по медицинскому применению препарата Комбилипен® табс. ЛП-№=(007182)-(РГ-RU) от 10.10.2024.  
Instruction for medical use of the preparation Combipen® tabs. LP-#=(007182)-(RG-RU) from 10.10.2024. (In Russ.)
49. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., Grasso S., Tomassoni D., Anfuso C. D., Lupo G., Amenta F., Avola R., Bramanti V. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: Antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm. Res*. 2017; 66: 947-959.
50. Maciejczyk M., Żebrowska E., Nesterowicz M., Żendźian-Piotrowska M., Zalewska A. α-Lipoic Acid Strengthens the Antioxidant Barrier and Reduces Oxidative, Nitrosative, and Glycative Damage, as well as Inhibits Inflammation and Apoptosis in the Hypothalamus but Not in the Cerebral Cortex of Insulin-Resistant Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2022; 2022: 7450514.
51. Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023; 206 Suppl 1: 110764.
52. Инструкция по медицинскому применению препарата Октолипен®. ЛП-№=(006281)-(РГ-RU) от 19.07.2024.  
Instructions for medical use of the drug Octolipen®. LP-#=(006281)-(RG-RU) from 19.07.2024 (In Russ.)
53. Инструкция по медицинскому применению препарата Октолипен®. ЛП-№=(006899)-(РГ-RU) от 17.09.2024.  
Instructions for medical use of the drug Octolipen®. LP-#=(006899)-(RG-RU) of 17.09.2024 (In Russ.)
54. Hernyák M., Tóth L. I., Csiha S., Molnár Á., Lőrincz H., Paragh G., Harangi M., Sztanek F. Kallistatin as a Potential Marker of Therapeutic Response During Alpha-Lipoic Acid Treatment in Diabetic Patients with Sensorimotor Polyneuropathy. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (24): 13276.
55. Lazutka J., Daniūnaitė K., Dedonytė V., et al. Effects of Short-Term Treatment with α-Lipoic Acid on Neuropathic Pain and Biomarkers of DNA Damage in Patients with Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (11): 1538. Published 2024 Nov 16.
56. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Giannoulaki P., Kontoninas Z., Kostana A., Evripidou P., Savopoulos C., Birkenfeld A. L., Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Palmitoylethanolamide, Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamins B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, E, Mg, Zn and Nicotinamide for 6 Months in People with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2024; 16 (18): 3045.
57. Bereda G. COVID-19 is associated with high blood glucose levels: diabetic neuropathy during the SARS-CoV-2 pandemic: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024; 86 (12): 7318-7321.
58. Ser M. H., Çalikuşu F. Z., Tanrıverdi U., et al. Autonomic and neuropathic complaints of long-COVID objectified: an investigation from electrophysiological perspective. *Neurol Sci*. 2022; 43 (11): 6167-6177.
59. Chen X., Jiang G., Zhao T., Sun N., Liu S., Guo H., Zeng C., Liu Y. Identification of potential drug targets for diabetic polyneuropathy through Mendelian randomization analysis. *Cell Biosci*. 2024; 14 (1): 147.
60. Zhu J., Hu Z., Luo Y., Liu Y., Luo W., Du X., Luo Z., Hu J., Peng S. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14: 1265372.
61. Раменская Г. В., Петухова О. А., Смирнов В. В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В<sub>1</sub> с различной растворимостью в жирах и водных средах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4: 67-70.  
Ramenskaya G. V., Petukhova O. A., Smirnov V. V. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin B1 preparations with different solubility in fats and aqueous media. *Neurologiya, neiropsokhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 4: 67-70. (In Russ.)



62. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: Уч. М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. 528 с.  
*Kukes V. G. Clinical pharmacology: Moscow: GEOTAR MEDICINE, 1999. 528 p. (In Russ.)*
63. Данилов А. Б. Витамины группы «В» в лечении боли. Manage pain. 2016; (10) 4: 56-59.  
*Danilov A. B. Vitamins of group "B" in the treatment of pain. Manage pain. 2016; (10) 4: 56-59. (In Russ.)*
64. Eckert M, Schejbal P. Therapie von Neuropathien mit einer Vitamin-B-Kombination. Symptomatische Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit einem Kombinationspräparat aus Thiamin, Pyridoxin und Cyanocobalamin [Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin]. Fortschr Med. 1992; 110 (29): 544-8. German. PMID: 1330858.
65. Ruessmann HJ; German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e. V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications. 2009; 23 (3): 174-7.

#### Сведения об авторах:

**Демьяновская Екатерина Геннадьевна**, к.м.н., невролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 125310, Москва, Волоколамское шоссе, 63, строение 2; доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко ул., 19, строение 1А; gamovaeg@mail.ru

**Васильев Алексей Сергеевич**, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального

образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко ул., 19, строение 1А; alexvasiliev@mail.ru

**Шмырев Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, строение 1А; alexvasiliev@mail.ru

#### Information about the authors:

**Ekaterina G. Demianovskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health; 63, building 2 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19, building 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; gamovaeg@mail.ru

**Aleksei S. Vasilev**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Academic Department, Associate Professor of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19, building 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

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

Поступила/Received 21.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 24.02.2025

Принята в печать/Accepted 25.02.2025



## Синдром Бараката: клинический случай

Л. С. Созаева<sup>1</sup>✉

А. А. Джамалудинова<sup>2</sup>

И. В. Копылова<sup>3</sup>

А. Л. Калинин<sup>4</sup>

И. С. Чугунов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, [Leila.sozaeva@gmail.com](mailto:Leila.sozaeva@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>, eLibrary SPIN 9983-5662

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, [A.Dzhamaludinova@mail.ru](mailto:A.Dzhamaludinova@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0006-9482-5901>, eLibrary SPIN 1260-2455

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, [iv\\_kopylova@mail.ru](mailto:iv_kopylova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9695-0806>, eLibrary SPIN 7498-0581

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, [kalinin.sh@gmail.com](mailto:kalinin.sh@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>, eLibrary SPIN 3543-7179

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, [chugunovigor@gmail.com](mailto:chugunovigor@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>, eLibrary SPIN 1514-5005

### Резюме

**Введение.** Синдром Бараката (HDR-синдром, с англ. hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia syndrome — синдром гипопаратиреоза, глухоты, почечной дисплазии; OMIM — 146255) — это наследственное многокомпонентное заболевание, для которого характерны гипопаратиреоз, тугоухость и почечная патология. Впервые синдром описан американским доктором А. Дж. Баракатом в 1977 г.: два родных брата 5 и 8 лет имели стероидрезистентную нефропатию, тугоухость и гипопаратиреоз. Синдром Бараката является редким заболеванием: в мире описано чуть более 190 случаев. Помимо трех основных компонентов у пациентов с синдромом Бараката описан также ряд других проявлений заболевания: нарушение работы эндокринной и репродуктивной систем, патология нервной системы, врожденные пороки сердца и пороки развития лицевого черепа, пигментный ретинит.

**Результаты.** В статье представлен клинический случай синдрома Бараката у 15-летнего мальчика. Из компонентов заболевания у пациента диагностированы гипопаратиреоз и нейросенсорная тугоухость. Первые проявления гипопаратиреоза появились в возрасте 4,5 года в виде судорожного синдрома, но на тот момент пациенту была установлена эпилепсия, а гипопаратиреоз выявили лишь в 13 лет. В последующем была исключена эпилепсия. Также в 12 лет диагностирована тугоухость. На момент последнего обследования данных за патологию почек, а также о других возможных проявлениях заболевания получено не было. Диагноз был подтвержден данными молекулярно-генетического обследования, в результате которого в третьем экзоне гена *GATA3* обнаружен ранее не описанный в литературе вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности *HG38, chr10:8058622C>T, c.559C>T, p.Gln187Ter*.

**Заключение.** Целью данной статьи является ознакомление детских врачей различных специальностей с редким заболеванием для улучшения его диагностики. Также описание данного клинического случая позволит дополнить знания об особенностях течения синдрома Бараката.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, синдром Бараката, HDR-синдром, гипокальциемия, эпилепсия, тугоухость

**Для цитирования:** Созаева Л. С., Джамалудинова А. А., Копылова И. В., Калинин А. Л., Чугунов И. С. Синдром Бараката: клинический случай. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 24-28. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.003>

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

## Barakat syndrome: clinical case

Leila S. Sozaeva<sup>1</sup>✉

Arina A. Dzhamaludinova<sup>2</sup>

Irina V. Kopylova<sup>3</sup>

Alexey L. Kalinin<sup>4</sup>

Igor S. Chugunov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, [Leila.sozaeva@gmail.com](mailto:Leila.sozaeva@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>, eLibrary SPIN 9983-5662

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, [A.Dzhamaludinova@mail.ru](mailto:A.Dzhamaludinova@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0006-9482-5901>, eLibrary SPIN 1260-2455

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, [iv\\_kopylova@mail.ru](mailto:iv_kopylova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9695-0806>, eLibrary SPIN 7498-0581

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, [kalinin.sh@gmail.com](mailto:kalinin.sh@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>, eLibrary SPIN 3543-7179

<sup>5</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, [chugunovigor@gmail.com](mailto:chugunovigor@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>, eLibrary SPIN 1514-5005

## Abstract

**Background.** Barakat syndrome (HDR syndrome, Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia syndrome, OMIM 146255) is a hereditary disease characterized by hypoparathyroidism, hearing loss and renal disease. The syndrome was first described by the American doctor A. J. Barakat in 1977: two siblings aged 5 and 8 years had steroidresistant nephropathy, hearing loss and hypoparathyroidism. Barakat syndrome is an rare disease: just over 190 cases have been described worldwide. In addition to the three main components, a number of other manifestations of the disease have also been described in patients with Barakat syndrome: disruption of the endocrine and reproductive systems, pathology of the nervous system, congenital heart defects and facial skull malformations, and retinitis pigmentosa. **Results.** This article presents a clinical case of Barakat syndrome in a 15-year-old boy. The patient was diagnosed with hypoparathyroidism and sensorineural hearing loss. The first signs of hypoparathyroidism appeared at the age of 4.5 years as a seizure syndrome, but at that time the patient was diagnosed with epilepsy, and hypoparathyroidism was diagnosed only at the age of 13 years. Epilepsy was subsequently ruled out. Hearing loss was also diagnosed at age 12. At the time of the last examination, there was no evidence of renal disease or other possible manifestations of the syndrome. The diagnosis was confirmed by genetic test: previously undescribed probably pathogenic variant of nucleotide sequence *HG38, chr10:8058622C>T, c.559C>T, p.Gln187Ter* in exon 3 of the *GATA3* gene was found.

**Conclusion.** The purpose of this article is to inform pediatricians about a rare disease to improve the diagnosis of the syndrome. Also, the description of this clinical case will help to supplement the knowledge on peculiarities of the course of Barakat syndrome.

**Keywords:** hypoparathyroidism, Barakat syndrome, HDR syndrome, hypocalcemia, epilepsy, hearing loss

**For citation:** Sozaeva L. S., Dzhamaludinova A. A., Kopylova I. V., Kalinin A. L., Chugunov I. S. Barakat syndrome: clinical case. *Lechaschi Vrach.* 2025; 3 (28): 24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.003>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**индром Бараката (HDR-синдром, с англ. hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia syndrome — синдром гипопаратиреоза, глухоты, почечной дисплазии; OMIM — 146255) — это редкое наследственное многокомпонентное заболевание. Оно характеризуется наличием у пациентов гипопаратиреоза (H — hypoparathyroidism), нейро-сенсорной тугоухости (D — deafness) и хронической болезни почек (R — renal disease). Для синдрома Бараката характерно аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Причиной заболевания являются варианты гена *GATA3* (OMIM — 131320). Данный ген кодирует GATA-связывающий белок 3, который является фактором транскрипции. Работа этого белка важна для правильного развития парашитовидных желез, почек и нейросенсорного аппарата человека. Также данный ген экспрессируется в тимусе и участвует в созревании иммунных клеток [1, 2]. Согласно литературным данным, у большинства пациентов обнаруживаются патогенные варианты в гене *GATA3*. При этом у 22% пациентов генетическое тестирование не проводилось, а в 9,4% случаев мутации не были обнаружены, но имелся клинический фенотип синдрома Бараката, что может говорить о том, что, возможно, схожая клиническая картина способна возникать при дефектах ряда других генов [3].

Впервые синдром описан американским доктором A. Y. Barakat в 1977 г.: два родных брата 5 и 8 лет имели стероидрезистентную нефропатию, тугоухость и гипопаратиреоз [4]. С тех пор описано чуть более 190 пациентов во всем мире.

По результатам систематического обзора, вышедшего в 2024 г., с анализом ранее опубликованных данных о 173 пациентах, установлено, что тугоухость является самым частым проявлением заболевания и обнаруживается в 96,9% случаев, гипопаратиреоз встречается у 83,2%, а поражение почек — у 65,1%.

Описаны клинические случаи пациентов только с тугоухостью или только с поражением почек, но изолированный гипопаратиреоз не встречался [5].

Поражение почек может иметь гетерогенный характер: описаны различные пороки развития почек, нефротический синдром, гематурия, протеинурия, почечный тубулярный ацидоз [3].

Помимо трех основных компонентов у пациентов с синдромом Бараката описан также ряд других проявлений заболевания: нарушение работы эндокринной и репродуктивной систем (гипергонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников, гипопитуитаризм), патология нервной системы (синдром Фара, когнитивные нарушения, аутизм, ишемические инсульты), врожденные пороки сердца и пороки развития лицевого черепа, пигментный ретинит [5–16]. Ряд из этих заболеваний может быть как осложнением основных компонентов патологии (например, синдром Фара — осложнение гипопаратиреоза, а когнитивный дефицит может быть связан с несвоевременно диагностированным снижением слуха), так и просто совпадением, или же пациенты имели какую-то другую причину заболевания (например, сахарный диабет и гипопитуитаризм описаны лишь у одного больного, которому не проводилась генетическая верификация диагноза).

Лечение каждого компонента в рамках заболевания проводится отдельно, а его прогноз во многом определяется поражением почек [3–5].

Учитывая, что заболевание является крайне редким и для него характерен полиморфизм клинических проявлений, когда у пациента могут присутствовать не все компоненты синдрома, пациенты могут оставаться без диагноза в течение длительного периода жизни. Есть также сложности в диагностике гипопаратиреоза — это редкое состояние, а судорожный

синдром при тяжелой гипокальциемии может иметь генерализованный характер и маскироваться под эпилептические приступы. Существуют и сложности с диагностикой тугоухости — она длительно может быть нераспознанной и маскироваться под когнитивный дефицит или дефицит внимания.

В доступной нам российской литературе описано три клинических случая синдрома Бараката. Во всех заболевание манифестировало в детстве, у всех пациентов есть нарушение функции почек, у двух детей диагностирована тугоухость, и у двух есть признаки гипопаратиреоза, а у одного — гиперпаратиреоза, вероятно, вторичного, на фоне поражения почек [17, 18].

Данная статья посвящена описанию клинического случая синдрома Бараката, уникальность и полезность которого заключается в следующем:

1. Заболевание имеет полиморфизм клинических проявлений, и мы демонстрируем течение заболевания у пациента. Его особенности: отсутствие нарушения функции почек к моменту описания, наличие врожденного дефекта ушной раковины у пациента.

2. Также нами описано длительное течение гипопаратиреоза без терапии, развитие его осложнений в виде синдрома Фара, улучшение общего состояния и успехов в школе после нормализации показателей кальция, возможность полной отмены противосудорожной терапии. Путь нашего пациента от первых клинических проявлений до диагностики гипопаратиреоза занял 8 лет. К сожалению, это не уникальная ситуация: в России большинство детей с гипопаратиреозом в начале своего заболевания наблюдаются с диагнозом «эпилепсия» и часто получают противосудорожные препараты без необходимости, не получая терапию активными аналогами витамина D. Публикация описаний подобных случаев увеличит осведомленность о заболевании и повысит настороженность педиатров и других детских специалистов в отношении гипокальциемии и гипопаратиреоза.

3. У нашего пациента выявлен не описанный ранее вариант гена *GATA3*. Мы считаем, что публикация информации о ранее неизвестных вариантах гена в сочетании с подробным описанием фенотипа способна помочь в уточнении диагноза других пациентов, например, со стертой клинической картиной, при обнаружении у них данного варианта, особенно принимая во внимание, что генетические тесты становятся все более доступными, показания к ним расширяются и врачи сталкиваются с проблемой интерпретации полученных вариантов генов, определения их патогенности и связи с клинической картиной.

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик А. родился от вторых срочных родов. Масса тела при рождении — 3980 г, длина — 53 см. Развитие на первом году жизни — без особенностей. Разговаривать начал в три года. В дальнейшем родители и педагоги обращали внимание на невнимательность и рассеянность ребенка. Слух впервые оценили в 12 лет при обследовании сурдологом, подтвердившим двустороннюю нейросенсорную тугоухость I-II степени.

В 4,5 года у пациента случился первый эпизод клонических судорог с потерей сознания. Через месяц подобный эпизод судорог с потерей сознания и тризмом повторился. Пациенту был установлен диагноз «эпилепсия» и назначена терапия препаратами вальпроевой кислоты. Судороги продолжали возникать с периодичностью раз в 6 месяцев, были кратковременными и часто с потерей или помутнением сознания. В связи с неспецифичностью клинической картины мальчику провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (ГМ) в возрасте 8 лет, выявившую кальцинаты

базальных ганглиев ГМ. При рассмотрении медицинских документов пациента выяснилось, что в его анализах крови несколько раз встречался низкий уровень кальция (ионизированный — 0,63 ммоль/л), но ребенок так и не был направлен к эндокринологу.

Тогда же, в возрасте 12,8 года, проведена компьютерная томография (КТ) ГМ по рекомендации невролога, выявившая множественные кальцинаты в базальных ганглиях, субкортикально и в гемисферах мозжечка. Пациенту были рекомендованы исследование уровня кальция и консультация эндокринолога.

В 13 лет по рекомендации эндокринолога ребенку было выполнено биохимическое исследование показателей крови, необходимых для уточнения генеза гипокальциемии: выявлена гипокальциемия (кальций общий — 1,3 ммоль/л, ионизированный — 0,65 ммоль/л, альбумин — 39,1 г/л), гиперфосфатемия (4,26 ммоль/л), низкий уровень паратгормона (ПТГ — 0,8 пмоль/л при норме — 2,32–9,28), уровень 25-ОН-витамина D был в норме (36 нг/мл).

На момент первого осмотра пациента в НМИЦ эндокринологии мальчику было 13 лет, и он находился на терапии вальпроевой кислотой. Рост (148,5 см, SDS = -1,68) и масса тела (45,5 кг, индекс массы тела — ИМТ = 20,6 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ = +0,55) соответствовали нормальным показателям для данного возраста. Половое развитие находилось на стадии I по шкале Таннера, яички были в мошонке, объемом по 4 мл с каждой стороны. Со стороны сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения особенностей при осмотре не выявлено. Отмечался резко положительный симптом Хвостека. Фенотипически обращала на себя внимание только особенность формирования одной из ушных раковин (ее недоразвитие и деформация слева).

Установлен диагноз «гипопаратиреоз». Учитывая возраст манифестации и наличие других проявлений, была заподозрена моногенная форма заболевания.

После выявления гипопаратиреоза инициирована терапия препаратами альфакальцидола и кальция карбоната, на фоне чего произошла нормализация общего самочувствия пациента и показателей крови. В последующем мальчика проконсультировал невролог, рекомендовавший постепенную отмену препаратов вальпроевой кислоты под контролем электроэнцефалографии (ЭЭГ), что и было сделано без возобновления судорожного синдрома. По данным ЭЭГ в динамике эпилептиформной активности не отмечалось.

Исследование гена *AIRE* методом прямого секвенирования по Сэнгеру позволило исключить аутоиммунный полигландулярный синдром первого типа. При дальнейшем поиске причины заболевания методом секвенирования нового поколения в третьем экзоне гена *GATA3* обнаружен ранее не описанный в литературе вариант нуклеотидной последовательности *HG38, chr10:8058622C>T, c.559C>T, p.Gln187Ter* в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной термации трансляции. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена.

По совокупности сведений найденный вариант был расценен как вероятно патогенный (модели SIFT и PolyPhen-2). Наличие у пациента указанного варианта подтверждено при помощи метода прямого секвенирования по Сэнгеру. Также методом прямого секвенирования по Сэнгеру проведено исследование гена *GATA3* у родителей пациента и сибса (старшая сестра) — данный вариант не обнаружен у остальных членов семьи, что говорит в пользу возникновения обнаруженного



у пациента варианта *de novo*. Клинических проявлений заболевания у остальных членов семьи нет.

Таким образом, учитывая сочетание гипопаратиреоза и нейросенсорной тугоухости, а также данные молекулярно-генетического исследования, пациенту был установлен диагноз: «Синдром Бараката. Тип наследования — аутосомно-доминантный». При обследовании убедительных данных за патологию почек у пациента не получено — отсутствие пороков развития почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ), нормальная скорость клубочковой фильтрации.

Последнее обследование в возрасте 15 лет: рост — 156 см, SDS роста = -1,72, скорость роста — 6,23 см в год (SDS = +0,734), масса тела — 54 кг, ИМТ — 22,2 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ = +0,734). Половое развитие соответствовало стадии 2 по шкале Таннера (G2, P2), яички в мошонке объемом по 6 мл с двух сторон по орхидометру Прадера (постепенная прогрессия полового развития по сравнению с обследованием в 13 лет), уровень тестостерона составлял 6,2 нмоль/л. Отмечалась субкомпенсация гипопаратиреоза: кальций ионизированный — 0,99 ммоль/л, общий — 2,14 ммоль/л, альбумин — 42,7 г/л, фосфор — 1,88 ммоль/л (показатели крови). Также выявлена железодефицитная анемия легкой степени и повышение уровня гликированного гемоглобина до 6,1%. По поводу последнего проведен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест: данных за нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет и инсулинорезистентность не получено. Дополнительно исследованы антитела к глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе, которые не были повышены. Проводился скрининг почечной патологии: нормальные ультразвуковые характеристики почек, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца соответствовала норме (111 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>), в общем анализе мочи данных за протеинурию, лейкоцитурию, гематурию не было. В отделении скорректирована терапия гипопаратиреоза. При контрольном амбулаторном обследовании через 3 месяца значения кальция соответствовали целевым (кальций общий — 2,24 ммоль/л, ионизированный — 1,01 ммоль/л, альбумин — 42,15 г/л), гликированный гемоглобин — 5,8%.

Учитывая отсутствие в настоящее время патологии почек, прогноз заболевания благоприятный. Пациент наблюдается сурдологом с двусторонней нейросенсорной тугоухостью II степени, пользуется слуховым аппаратом только во время занятий в школе. Мальчик продолжает находиться на динамическом наблюдении в НМИЦ эндокринологии, проводится контроль эффективности и безопасности лечения, регулярный скрининг других возможных компонентов заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами описан клинический случай пациента с синдромом Бараката, из компонентов которого имели место гипопаратиреоз и снижение слуха. Учитывая, что гипопаратиреоз и тугоухость являются самыми распространенными симптомами, клиническую картину болезни можно расценивать как типичную. Несмотря на отсутствие пороков развития почек по результатам УЗИ, необходимо наблюдение с оценкой функции почек в динамике, так как при этом заболевании встречаются не только пороки их развития, но и нефротический синдром, гематурия, протеинурия, почечный тубулярный ацидоз. Также у мальчика отмечается умеренная задержка полового развития, но с прогрессией его стадии в динамике, увеличением объема яичек и повышением уровня тестостерона, что расценивается как отсутствие гипогонадизма. Необходимо наблюдение за дальнейшим ходом полового развития.

Выявленные кальцификаты структур ГМ являются типичным осложнением гипопаратиреоза любой этиологии и в большинстве случаев не имеют клинических проявлений [19]. Гипопаратиреоз полностью компенсирован на фоне терапии активными аналогами витамина D (альфа-кальцидол) и препаратами кальция. Пациент наблюдается неврологом: в настоящий момент неврологический статус без особенностей, эпилепсия была исключена, терапию противосудорожными препаратами не получает, нет изменений по результатам ночного мониторинга ЭЭГ. Других возможных проявлений заболевания не диагностировано.

Отсутствие настороженности педиатров и неврологов по поводу гипокальциемии порой приводит к длительному недиагностированному течению гипопаратиреоза без должной терапии и (или) с назначением антиконвульсантов. Так, период от появления первых признаков гипопаратиреоза до установления диагноза и назначения терапии аналогами витамина D у данного пациента составил 8 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Бараката — редкое наследственное заболевание, в рамках которого у пациентов могут развиваться гипопаратиреоз, различная патология почек и тугоухость. Учитывая неспецифичность клинических проявлений и крайнюю редкость патологии, установление верного диагноза может занять длительный период. Гипокальциемия у детей является крайне редкой причиной судорожного синдрома, поэтому таким пациентам часто ошибочно устанавливают диагноз «эпилепсия», что задерживает начало терапии активными формами витамина D. Так, в случае, описанном в этой статье, от первого судорожного приступа до выявления гипопаратиреоза и начала соответствующего лечения прошло 8 лет. Установление верного диагноза помогло постепенно отменить противосудорожную терапию и нормализовать показатели кальция, что привело к улучшению самочувствия и повышению качества жизни больного. Установление диагноза также важно для определения тактики дальнейшего наблюдения за пациентом в связи с возможными другими компонентами заболевания. Целью данной статьи было повышение осведомленности врачей различных профилей о клинической картине и вариантах гипопаратиреоза у детей. **ЛВ**

## Информированное согласие

От родителя (матери) пациента получено подписанное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения пациента (дата подписания — 21.12.2023).

## Informed consent

A signed informed consent was received from the patient's parent (mother) to publish the results of the patient's examination and treatment (signed on 12/21/2023).

## Источник финансирования

Работа профинансирована за счет государственного задания № 123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023-2025 гг.).

## Funding source

The study was financed by the state task No. 123021300171-7 "Chronic postoperative and non-surgical hypoparathyroidism: predictors of disease complications, control of diagnostics, treatment and monitoring of patients using medical decision support systems" (2023-2025).

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Созаева Л. С., Копылова И. В., Чугунов И. С.  
Написание текста — Созаева Л. С., Джамалудинова А. А., Копылова И. В.  
Сбор и обработка материала — Созаева Л. С., Джамалудинова А. А., Копылова И. В.

Анализ материала — Созаева Л. С., Джамалудинова А. А., Копылова И. В., Чугунов И. С.

Редактирование — Созаева Л. С., Копылова И. В., Калинин А. Л., Чугунов И. С.

Утверждение окончательного варианта статьи — Калинин А. Л., Чугунов И. С.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Sozaeva L. S., Kopylova I. V., Chugunov I. S.

Text development — Sozaeva L. S., Dzhamaudinova A. A., Kopylova I. V.

Collection and processing of material — Sozaeva L. S., Dzhamaudinova A. A., Kopylova I. V.

Material analysis — Sozaeva L. S., Dzhamaudinova A. A., Kopylova I. V., Chugunov I. S.

Editing — Sozaeva L. S., Kopylova I. V., Kalinin A. L., Chugunov I. S.

Approval of the final version of the article — Kalinin A. L., Chugunov I. S.

## Литература/References

1. Van Esch H., Devriendt K. Human Genome and Diseases: Review Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 2001; 9 (58): 1296-1300.
2. Van Esch H., et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature.* 2000; 6794 (406): 419-422.
3. Barakat A. J., Raygada M., Rennert O. M. Barakat syndrome revisited. *American J of Med Genetics Pt A.* 2018; 6 (176): 1341-1348.
4. Barakat A. Y., et al. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *The Journal of Pediatrics.* 1977; 1 (91): 61-64.
5. Rive Le Gouard N., et al. HDR syndrome: Large cohort and systematic review. *Clinical Genetics.* 2024. P. cge.14583.
6. Zahirieh A., et al. Functional Analysis of a Novel GATA3 Mutation in a Family with the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 4 (90): 2445-2450.
7. Verri A., et al. Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Annales de Génétique.* 2004; 3 (47): 281-287.
8. Van Der Wees J., et al. Hearing loss following Gata3 haploinsufficiency is caused by cochlear disorder. *Neurobiology of Disease.* 2004; 1 (16): 169-178.
9. Nesbit M. A., et al. Characterization of GATA3 Mutations in the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) Syndrome. *Journal of Biological Chemistry.* 2004; 21 (279): 22624-22634.
10. Muroya K., et al. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet.* 2001; 6 (38): 374-380.
11. Mino Y., et al. Identification of a novel insertion mutation in GATA3 with HDR syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 1 (9): 58-61.
12. Lichtner P. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *Journal of Medical Genetics.* 2000; 1 (37): 33-37.
13. Kato Y., et al. Case of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome associated with nephrocalcinosis and distal renal tubular acidosis. *Int J of Urology.* 2007; 5 (14): 440-442.
14. Hernández A. M., et al. Novel mutation in the gene encoding the GATA3 transcription factor in a Spanish familial case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with female genital tract malformations. *American J of Med Genetics Pt A.* 2007; 7 (143A): 757-762.
15. Hasegawa T., et al. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am. J. Med. Genet.* 1997; 4 (73): 416-418.
16. Lemos M. C., Thakker R. V. Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome: 20 Years after the identification of the first GATA3 mutations. *Human Mutation.* 2020; 8 (41): 1341-1350.
17. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, et al. Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study. *N&D.* 2024; 2 (26): 165-175.

18. Zaikova N. M., et al. Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease. *Russ. vestn. perinatol. pediatr.* 2023; 2 (68): 86-92.

19. Zavatta G., et al. Basal Ganglia Calcification Is Associated With Local and Systemic Metabolic Mechanisms in Adult Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021; 7 (106): 1900-1917.

## Сведения об авторах:

**Созаева Лейла Салиховна**, к.м.н., старший научный сотрудник, детский эндокринолог детского отделения опухолей эндокринной системы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [Leila.sozaeva@gmail.com](mailto:Leila.sozaeva@gmail.com)

**Джамалудинова Арина Абдугапуровна**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [A.Dzhamaudinova@mail.ru](mailto:A.Dzhamaudinova@mail.ru)

**Копылова Ирина Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, детский эндокринолог детского отделения опухолей эндокринной системы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [iv\\_kopylova@mail.ru](mailto:iv_kopylova@mail.ru)

**Калинин Алексей Леонидович**, научный сотрудник, детский эндокринолог детского отделения опухолей эндокринной системы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [kalinin.sh@gmail.com](mailto:kalinin.sh@gmail.com)

**Чугунов Игорь Сергеевич**, к.м.н., заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [chugunovigor@gmail.com](mailto:chugunovigor@gmail.com)

## Information about the authors:

**Leila S. Sozaeva**, Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher, paediatric endocrinologist at the paediatric endocrine tumour department, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia; [Leila.sozaeva@gmail.com](mailto:Leila.sozaeva@gmail.com)

**Arina A. Dzhamaudinova**, PhD student, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia; [A.Dzhamaudinova@mail.ru](mailto:A.Dzhamaudinova@mail.ru)

**Irina V. Kopylova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher, paediatric endocrinologist at the paediatric endocrine tumour department, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia; [iv\\_kopylova@mail.ru](mailto:iv_kopylova@mail.ru)

**Alexey L. Kalinin**, Researcher, paediatric endocrinologist at the paediatric endocrine tumour department, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia; [kalinin.sh@gmail.com](mailto:kalinin.sh@gmail.com)

**Igor S. Chugunov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the paediatric endocrine tumour department, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia; [chugunovigor@gmail.com](mailto:chugunovigor@gmail.com)

Поступила/Received 16.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 27.12.2024

Принята в печать/Accepted 28.12.2024

# Влияние гиперурикемии и сахарного диабета 2-го типа на развитие и течение хронической сердечной недостаточности

М. Г. Колпачева<sup>1</sup> ✉

А. А. Пашкова<sup>2</sup>

В. И. Шевцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [marina.kolpacheva.1997@mail.ru](mailto:marina.kolpacheva.1997@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru), <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

<sup>3</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [shevvi17@yandex.ru](mailto:shevvi17@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

## Резюме

**Введение.** В структуре смертности лидирующее место занимают болезни сердечно-сосудистой системы. С каждым годом численность пациентов с патологией системы кровообращения увеличивается. Среди наиболее значимых заболеваний выделяют артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости, осложнением которых является хроническая сердечная недостаточность. Число больных с данным диагнозом в мире составляет около 64 млн человек. Повышение заболеваемости связано с увеличением продолжительности жизни людей, ростом сопутствующих патологий и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшением смертности после инфаркта миокарда. Наличие коморбидной патологии утяжеляет течение сердечной недостаточности у таких пациентов. Заболевания сердечно-сосудистой системы зачастую сопровождаются такими патологиями, как избыточный вес или ожирение, гиперлипидемия, апноэ, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких и др.

**Заключение.** Проведен анализ российских и зарубежных литературных источников по исследуемой проблематике, который показал, что среди коморбидных состояний, утяжеляющих возникновение и течение сердечной недостаточности, в последнее время отдельное место занимают сахарный диабет и гиперурикемия. Авторы многих исследований отмечают наличие патогенетических механизмов в формировании хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. К ним относят окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и др., которые приводят к фиброзу и ремоделированию сердца. Мочевая кислота является компонентом патофизиологических, гемодинамических и воспалительных процессов. Ее повышенные уровни отмечаются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что подтверждается множеством исследований на эту тему. Однако влияние гиперурикемии на данное заболевание не до конца ясно в настоящее время. Все это говорит о необходимости дальнейшего изучения, поиска методов ранней диагностики и снижения влияния гиперурикемии и сахарного диабета на возникновение и течение хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гиперурикемия, сахарный диабет

**Для цитирования:** Колпачева М. Г., Пашкова А. А., Шевцова В. И. Влияние гиперурикемии и сахарного диабета 2-го типа на развитие и течение хронической сердечной недостаточности. *Лечащий Врач.* 2025; 3 (28): 29–33. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.004>

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



# The effect of hyperuricemia and type 2 diabetes mellitus on the development and course of chronic heart failure

Marina G. Kolpacheva<sup>1</sup>✉

Anna A. Pashkova<sup>2</sup>

Veronica I. Shevcova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [marina.kolpacheva.1997@mail.ru](mailto:marina.kolpacheva.1997@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru), <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

<sup>3</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [shevvi17@yandex.ru](mailto:shevvi17@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

## Abstract

**Background.** Diseases of the cardiovascular system occupy a leading place in the structure of mortality. The number of patients with circulatory system pathology is increasing every year. Among the most significant diseases are arterial hypertension, coronary heart disease, rhythm and conduction disorders, the complication of which is chronic heart failure. The number of patients with this diagnosis in the world is about 64 million people. The increase in morbidity is associated with an increase in life expectancy of people, an increase in associated pathologies and risk factors for cardiovascular diseases, and a decrease in mortality after myocardial infarction. The presence of comorbid pathology aggravates the course in such patients. Cardiovascular disease is often accompanied by pathologies such as overweight or obesity, hyperlipidemia, apnea, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and others.

**Conclusion.** The analysis of Russian and foreign literature sources on the studied problem was carried out, which showed that among the comorbid conditions that aggravate the occurrence and course of heart failure, diabetes mellitus and hyperuricemia have recently occupied a separate place. Many studies have noted the presence of pathogenetic mechanisms in the formation of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. These include oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammation, etc., which lead to fibrosis and remodeling of the heart. Uric acid is a component of pathophysiological, hemodynamic and inflammatory processes. Its elevated levels are noted in patients with chronic heart failure, which is confirmed by many studies on this topic. However, the effect of hyperuricemia on this disease is not fully known at present. All this interprets the need for further study, search for methods of early diagnosis and reduction of the effect of hyperuricemia and diabetes mellitus on the occurrence and course of chronic heart failure.

**Keywords:** chronic heart failure, hyperuricemia, diabetes mellitus

**For citation:** Kolpacheva M. G., Pashkova A. A., Shevcova V. I. The effect of hyperuricemia and type 2 diabetes mellitus on the development and course of chronic heart failure. *Lechaschi Vrach.* 2025; 3 (28): 29–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.004>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**ердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, который характеризуется неспособностью сердца доставлять достаточное количество крови и кислорода к другим органам для обеспечения их метаболических потребностей в результате дисбаланса между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца. В мире насчитывается около 64 млн больных, страдающих СН. Повышение заболеваемости связано с увеличением продолжительности жизни людей, ростом сопутствующих патологий и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также уменьшением смертности после инфаркта миокарда [1]. Наличие коморбидной патологии утяжеляет течение СН. Заболевания сердечно-сосудистой системы зачастую сопровождаются такими патологиями, как избыточный вес или ожирение, гиперлипидемия, апноэ, сахарный диабет (СД) 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т. д. Несомненно взаимное влияние друг на друга СН и СД [2]. При этом СН является одним из наиболее распространенных осложнений СД, а СД — одним из независимых факторов риска СН [3]. СД, как и ССЗ, является одним из самых распространенных патологий среди населения. Согласно Международному диабетическому атласу, в мире насчитывается более 450 млн взрослых с СД, и по прогнозу к 2045 году их станет уже 693 млн [4].

Почти пять десятилетий назад, в ходе 18-летнего наблюдения за пациентами (5209 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 62 лет) в исследовании Фреймингема, было установлено, что СН возникает в 2 раза чаще у мужчин и в 5 раз чаще у женщин при наличии у них СД, чем у пациентов без данного заболевания. У мужчин в возрасте от 45 до 74 лет частота застойных явлений была выше при наличии СД, у женщин данный риск возрастал в 5 раз. Даже при исключении предыдущих ревматических и коронарных заболеваний у пациентов с СД частота развития застойной СН увеличивалась в 4–5 раз. Также стоит отметить, что повышенный риск СН сохранялся после учета возраста, уровня артериального давления (АД), наличия ожирения и гиперлипидемии, а также ишемической болезни сердца (ИБС), коррелируя при этом с полом пациентов (у женщин чаще отмечалось возникновение СН при наличии СД, чем у мужчин) [5].

Согласно данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ), одной из важных проблем здравоохранения, помимо увеличения числа больных СД среди населения, является снижение случаев его своевременного диагностирования. Все это связано с неблагоприятным прогнозом у данных пациентов с дальнейшим развитием макрососудистых осложнений, в частности, связанных с СН [6].

Результаты множества исследований на эту тему лишь подтверждают указанную информацию. Так, Ohkuma и соавт.

в 2019 году в систематическом анализе, включающем 12 миллионов человек, обнаружили связь развития СН с СД. При этом таких случаев было больше среди женщин. Одной из причин такого результата, по мнению авторов, является возникновение ИБС на фоне СД, которая чаще встречается у женщин и является основной причиной развития СН у таких пациентов [7].

Согласно Европейским рекомендациям 2019 года по СД, предиабету и ССЗ, у 30–40% пациентов с СН возникают осложнения СД, что также доказывает их тесную связь [8].

Известно, что доминирующим фактором в развитии ХСН является фиброз миокарда (ФМ). Он характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса, нарушающим анатомию и физиологию сердца. При этом ФМ не является самостоятельным процессом, он тесно связан как с ССЗ, так и с сопутствующей патологией — наличием хронической болезни почек (ХБП), анемии, СД, ХОБЛ. Все это приводит к активации патогенетических механизмов: прямого повреждения миокарда, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции [9]. Существуют надежные свидетельства о ФМ в диабетическом сердце человека, которые не раз были подтверждены в исследованиях с использованием посмертного или биопсийного материала. Современные методы исследования, такие как визуализация с поздним усилением гадолиния либо интегрированного обратного рассеяния на основе эхокардиографии, показывают, что ФМ может возникать у пациентов с СД без предшествующего ишемического повреждения [10].

Патогенетическое влияние СД на СН оказывают гипергликемия и гиперинсулинемия, которые приводят к повреждению капилляров, фиброзу и гипертрофии миокарда с развитием митохондриальной дисфункции [11]. Помимо того, важную роль играют окислительный стресс и воспаление, которые взаимодействуют между собой для выработки свободных форм кислорода и способствуют усугублению сердечной дисфункции и ремоделированию миокарда. Известно, что СД 2-го типа напрямую связан с метаболическим синдромом. Циркулирующие свободные жирные кислоты (СЖК), возникающие при ожирении и СД, накапливаются в кардиомиоцитах в виде липидных капель и триглицеридов [12]. Образующиеся продукты жирных кислот приводят к обострению инсулинорезистентности и окислительному стрессу и, как следствие, развитию гипертрофии миокарда и сердечной дисфункции [13]. При этом липотоксичность, по данным Basu и соавт., приводит в основном к ухудшению диастолической функции миокарда [14].

По мнению G. Jia и соавт., при СД увеличивается влияние окислительного стресса на миокард. Происходят ингибирование глюкозой антиоксидантной системы и активация воспалительной. Все это приводит к увеличению продукции свободных форм кислорода и воспалительных факторов, а следовательно, и к усугублению нарушений сердечной деятельности и ремоделированию сердца [15]. Отдельное внимание уделяется инсулинорезистентности, которая играет ключевую роль в возникновении СД 2-го типа. При данном состоянии возникают снижение чувствительности клеток к глюкозе и, как следствие, окислительный стресс. В дальнейшем возникают дисбаланс окисления жирных кислот и митохондриальная дисфункция. Последняя ведет к образованию свободных форм кислорода, окислительному стрессу и ухудшению функции миокарда [16]. Согласно исследованию H. Bugger и соавт., наличие СД может оказывать влияние на снижение окисления глюкозы, увеличение окисления

жирных кислот и снижение гликолиза в миокарде. Кроме того, повышенное содержание свободных форм кислорода у пациента с СД заметно снижает сердечную деятельность и приводит к глюкотоксичности [17].

В результате исследования Shimizu с соавт., в ходе которого проводилось иммуногистохимическое исследование биопсии миокарда у пациентов с СД и без него, были получены данные о повышенном интерстициальном отложении коллагена I и III типов у больных СД. Это свидетельствует о наличии ФМ при данном заболевании [18].

При СД, особенно 2-го типа, увеличивается содержание циркулирующих СЖК, возникающее из-за уменьшения связывания их в жировой ткани и печени. Как результат, увеличивается содержание липидов в миокарде. Все это подтверждают данные P. C. Schulze и соавт. [19].

Другим состоянием, которое может оказывать влияние на течение или возникновение СН, согласно данным W. Yu с соавт., является гиперурикемия. Она характеризуется повышенным уровнем мочевой кислоты (конечного продукта метаболизма пурина) в организме человека, возникающим при нарушении процессов ее синтеза и выведения [20]. Мочевая кислота является компонентом патофизиологических, гемодинамических и воспалительных процессов, что говорит о важности ее измерения у пациентов с СН для своевременного выявления декомпенсации или прогрессирования заболевания [21]. В настоящее время значительно выросло число больных с гиперурикемией. В структуре заболеваемости она занимает 4-е место после гипертонии, гипергликемии и гиперлипидемии [22].

По данным исследования ЭССЕ РФ, в 2014 году доля людей с гиперурикемией в РФ составила 16,8% (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% — по унифицированному критерию (уровень мочевой кислоты свыше 416,5 мкмоль/л при среднем значении —  $298,0 \pm 0,7$  мкмоль/л) [23]. По данным исследования И. Е. Чазовой с соавт., в 2022 году каждый пятый пациент имел повышенный уровень мочевой кислоты, и число таких больных с каждым годом только увеличивается [24].

Гиперурикемия оказывает влияние на возникновение ССЗ, ХБП, СД и метаболических заболеваний. Связь между гиперурикемией и риском развития ССЗ отражена во многих исследованиях. Отмечаются более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и СН по сравнению с группой здоровых. Исследование, проведенное S. Coiro с соавт. в 2017 году, показало, что у пациентов, госпитализированных по поводу СН с наличием гиперурикемии, увеличивался риск неблагоприятного исхода [25]. Недавние эпидемиологические исследования демонстрируют, что повышенный уровень мочевой кислоты может быть связан с гипертонией, СД и атеросклерозом, а следовательно, и с возникновением сердечно-сосудистых событий. Например, M. Kuwabara с соавт. в ретроспективном исследовании на 3584 взрослых японцах обнаружили, что спустя 5 лет наблюдений у пациентов с гиперурикемией и нормальным уровнем АД риск развития АГ увеличился более чем в два раза. У больных с первоначально повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке и повышенным уровнем АД риск был намного выше, чем у пациентов с первоначально нормальным уровнем мочевой кислоты [26]. При этом известно, что наличие в анамнезе пациентов АГ является одной из основных причин развития СН.

Согласно данным, полученным в исследовании Galassi с соавт., показатель мочевой кислоты на верхней границе

нормы также увеличивает и риск развития СН, СД 2-го типа и ХБП [27]. Это же было подтверждено в крупном эпидемиологическом исследовании URRAN в 2020 году, включавшем 21 386 человек и показавшем, что даже небольшое повышение уровня мочевой кислоты связано со значительно повышенным риском СН, смертельной СН, общей смертностью и сердечно-сосудистой смертью [28].

В ряде исследований на данную тему демонстрируется роль повышенного уровня мочевой кислоты в возникновении и течении СН в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка (ЛЖ). В работе J. Gu с соавт. при участии 1009 взрослых пациентов с гипертрофией ЛЖ, АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ, говорится о влиянии гиперурикемии на прогрессирование СН с сохраненной фракцией выброса и возникновением серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [29]. Kobayashi и др. в 2020 году показали значимую связь гиперурикемии с увеличением заболеваемости у 516 госпитализированных пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных показал, что изменения, возникающие при СД, воздействуют на патогенез СН, тем самым влияя не только на ухудшение течения заболевания, но и на риск его возникновения. Показана взаимосвязь гиперурикемии и ССЗ у пациентов. Ежегодное увеличение числа больных с СН, СД и гиперурикемией свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния гипергликемии и повышенного уровня мочевой кислоты на клинический и трудовой прогноз пациентов с СН. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Колпачева М. Г., Пашкова А. А.

Написание текста — Колпачева М. Г.

Редактирование — Пашкова А. А., Шевцова В. И.

Утверждение окончательного варианта статьи — Пашкова А. А.

## Contribution of authors:

The concept of the article — Kolpacheva M. G., Pashkova A. A.

Writing the text — Kolpacheva M. G.

Editing by — Pashkova A. A., Shevtsova V. I.

Approval of the final version of the article — Pashkova A. A.

## Литература/References

1. Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. Российский кардиологический журнал. 2023; 6: 7-14. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5456. edn lkshvp.
2. Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boitsov S. A., etc. Prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation (PRIORITY-CHF): rationale, objectives and design of the study. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2023; 28 (6): 7-14. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5456. edn lkshvp.
3. Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития. Сахарный диабет. 2022; 25 (3): 267-274. DOI: 10.14341/dm12648. edn thwlkb.
4. Swarovskaya A. V., Garganeeva A. A. Type 2 diabetes mellitus and heart failure — a modern view on the mechanisms of development. Sakharnyi diabet. 2022; 25 (3): 267-274. (In Russ.) DOI: 10.14341/dm12648. edn thwlkb.
5. Волянкина А. П., Золотоев В. И., Николаева Е. Ю. и др. Особенности хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете. Многопрофильный стационар. 2022; 9 (2): 52-55. EDN TDYDAE.

6. Volynkina A. P., Zolotoyev V. I., Nikolaeva E. Yu., etc. Features of chronic heart failure in diabetes mellitus. Mnogoprofilnyi statsionar. 2022; 9 (2): 52-55. (In Russ.) EDN TDYDAE.
7. Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J. D., Ohlrogge A. W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 138: 271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29496507.
8. Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974; 34 (1): 29-34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7. PMID: 4835750.
9. Драккина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (5): 48-57. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246. edn ezuguw.
10. Drapkina O. M., Shalnova S. A., Imaeva A. E. and others. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation. The third study (ESSAY-RF-3). Substantiation and design of the study. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2022; 21 (5): 48-57. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246. edn ezuguw.
11. Ohkuma T., Komorita Y., Peters S. A. E., Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. Diabetologia. 2019; 62 (9): 1550-1560. DOI: 10.1007/s00125-019-4926-x. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31317230; PMCID: PMC6677875.
12. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D. E., Hansen T. B., Huikuri H. V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L. G., Östgren C. J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P. M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D. C.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020; 41 (45): 4317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz828. PMID: 31497854.
13. Пономарева О. В., Смирнова Е. А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024; 12 (2): 303-316. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>.
14. Ponomareva O. V., Smirnova E. A. Modern view on the role of myocardial fibrosis and its biochemical markers in the diagnosis of chronic heart failure. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2024; 12 (2): 303-316. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>.
15. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? Cardiovasc Diagn Ther. 2018; 8 (1): 47-56. DOI: 10.21037/cdt.2018.01.03. PMID: 29541610; PMCID: PMC5835643.
16. Ritchie R. H., Abel E. D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. Circ Res. 2020; 126 (11): 1501-1525. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913. Epub 2020 May 21. PMID: 32437308; PMCID: PMC7251974.
17. Nakamura M., Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. J Physiol. 2020; 598 (14): 2977-2993. DOI: 10.1113/JP276747. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30869158.
18. Park T. S., Hu Y., Noh H. L., Drosatos K., Okajima K., Buchanan J., Tuinei J., Homma S., Jiang X. C., Abel E. D., Goldberg I. J. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. J Lipid Res. 2008; 49 (10): 2101-2112. DOI: 10.1194/jlr.M800147-JLR200. Epub 2008 May 30. PMID: 18515784; PMCID: PMC2533410.
19. Basu R., Oudit G. Y., Wang X., Zhang L., Ussher J. R., Lopaschuk G. D., Kassiri Z. Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 297 (6): H2096-2108. DOI: 10.1152/ajpheart.00452.2009. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801494.
20. Jia G., Hill M. A., Sowers J. R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Circ Res.



- 2018; 122 (4): 624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586. PMID: 29449364; PMCID: PMC5819359.
16. Zheng H., Zhu H., Liu X., Huang X., Huang A., Huang Y. Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy: Roles and Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 750382. DOI: 10.3389/fcell.2021.750382. PMID: 34646830; PMCID: PMC8503602.
  17. Bugger H., Abel E. D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014; 57 (4): 660–671. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477973; PMCID: PMC3969857.
  18. Shimizu M., Umeda K., Sugihara N., Yoshio H., Ino H., Takeda R., Okada Y., Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *J Clin Pathol.* 1993; 46 (1): 32–36. DOI: 10.1136/jcp.46.1.32. PMID: 7679418; PMCID: PMC501107.
  19. Schulze P. C., Drosatos K., Goldberg I. J. Lipid Use and Misuse by the Heart. *Circ Res.* 2016; 118 (11): 1736–1751. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306842. PMID: 27230639; PMCID: PMC5340419.
  20. Yu W., Cheng J. D. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 582680. DOI: 10.3389/fphar.2020.582680. PMID: 33304270; PMCID: PMC7701250.
  21. Ларина В. Н., Ларин В. Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (5): 62–66. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158. Larina V. N., Larin V. G. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (5): 62–66. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158.
  22. Miao L., Guo M., Pan D., Chen P., Chen Z., Gao J., Yu Y., Shi D., Du J. Serum Uric Acid and Risk of Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 785327. DOI: 10.3389/fmed.2021.785327. PMID: 34977088; PMCID: PMC8715937.
  23. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–159. Shalnova S. A., Deev A. D., Aramonov G. V., Duplyakov D. V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu. V., et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Racionalnaya Farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10 (2): 153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>.
  24. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Подзолков В. И., Ощепкова Е. В., Миронова О. Ю., Блинова Н. В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. 2022. Системные гипертензии. 2022; 19 (1): 5–22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-2>. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Kislyak O. A., Podzolkov V. I., Oshchepkova E. V., Mironova O. Yu., Blinova N. V. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2022. *Sistemnye gipertenzii.* 2022; 19 (1): 5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-2>.
  25. Coiro S., Carluccio E., Biagioli P., Alunni G., Murrone A., D'Antonio A., Zuchi C., Mengoni A., Girerd N., Borghi C., Ambrosio G. Elevated serum uric acid concentration at discharge confers additive prognostic value in elderly patients with acute heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (4): 361–368. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.12.009. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29501446.
  26. Kuwabara M., Hisatome I., Niwa K., Hara S., Roncal-Jimenez C. A., Bjornstad P., Nakagawa T., Andres-Hernando A., Sato Y., Jensen T., Garcia G., Rodriguez-Iturbe B., Ohno M., Lanaspas M. A., Johnson R. J. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension.* 2018; 71 (1): 78–86. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29203632; PMCID: PMC5730471.
  27. Galassi F. M., Borghi C. A brief history of uric acid: From gout to cardiovascular risk factor. *Eur J Intern Med.* 2015; 26 (5): 373. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.005. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25898779.
  28. Viridis A., Masi S., Casiglia E., Tikhonoff V., Cicero A. F. G., Ungar A., Rivasi G., Salvetti M., Barbagallo C. M., Bombelli M., et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020; 75: 302–308. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
  29. Gu J., Fan Y. Q., Zhang H. L., Zhang J. F., Wang C. Q. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20 (3): 560–567. DOI: 10.1111/jch.13210. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29447438; PMCID: PMC8031219.
  30. Kobayashi Y., Omote K., Nagai T., Kamiya K., Konishi T., Sato T., Kato Y., Komoriyama H., Tsujinaga S., Iwano H., Yamamoto K., Yoshikawa T., Saito Y., Anzai T. Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (from the Japanese Nationwide Multicenter Registry). *Am J Cardiol.* 2020; 125 (5): 772–776. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.12.003. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31898963.

#### Сведения об авторах:

**Колпачева Марина Геннадьевна**, ассистент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [marina.kolpacheva.1997@mail.ru](mailto:marina.kolpacheva.1997@mail.ru)

**Пашкова Анна Александровна**, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru)

**Шевцова Вероника Ивановна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [shevvi17@yandex.ru](mailto:shevvi17@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Marina G. Kolpacheva**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str. Voronezh, 394036, Russia; [marina.kolpacheva.1997@mail.ru](mailto:marina.kolpacheva.1997@mail.ru)

**Anna A. Pashkova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str. Voronezh, 394036, Russia; [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru)

**Veronica I. Shevcova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str. Voronezh, 394036, Russia; [shevvi17@yandex.ru](mailto:shevvi17@yandex.ru)

Поступила/Received 28.12.2024

Поступила после рецензирования/Revised 30.01.2025

Принята в печать/Accepted 01.02.2025

## Лечение парезов гортани после операции на щитовидной железе

Р. М. Захохов<sup>1</sup>

З. Н. Ловпаче<sup>2</sup>✉

А. А. Теуов<sup>3</sup>

А. М. Базиев<sup>4</sup>

И. С. Теуникова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [zakh-rus@mail.ru](mailto:zakh-rus@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3587-697X>

<sup>2</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [lovpatche.zarema@mail.ru](mailto:lovpatche.zarema@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7984-6161>

<sup>3</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [Teuw@mail.ru](mailto:Teuw@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3405-937X>

<sup>4</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [bazzaarth76@mail.ru](mailto:bazzaarth76@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6360-6577>

<sup>5</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [teunikova88@mail.ru](mailto:teunikova88@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4761-3552>

### Резюме

**Введение.** Нередким осложнением при операциях на щитовидной железе является повреждение нижнего или верхнего гортанного нервов с последующим развитием пареза гортани, изменениями дыхания, фонации и нарушением глотания. В целом частота послеоперационного осложнения значительно варьирует: различные авторы указывают диапазон от 0,2% до 15%, при этом отмечается рост стойких нарушений иннервации при повторных вмешательствах (1-5%) по сравнению с первичными операциями на щитовидной железе (15-30%). Если нестойкие параличи ликвидируются в течение 1-3 месяцев после операции, стойкие нарушения являются серьезной проблемой, которая требует сложного терапевтического подхода и может стать причиной нетрудоспособности пациентов определенных профессий.

**Цель работы.** Целью статьи являются обобщение и систематизация имеющихся литературных данных о терапевтических вмешательствах при послеоперационном парезе гортани для определения наиболее эффективных современных методик лечения; также рассматриваются профилактические меры и пути оптимизации ранней диагностики данного осложнения операций на щитовидной железе.

**Результаты.** Проведен анализ консервативных подходов к лечению парезов гортани (психотерапия, физиотерапия, фонопедия, медикаментозное лечение). Рассмотрены хирургические методы лечения пареза гортани, представлены методы профилактики и пути оптимизации ранней диагностики данного послеоперационного осложнения.

**Заключение.** Несмотря на активное внедрение интраоперационного мониторинга и иных профилактических мероприятий, при операции на щитовидной железе по-прежнему возможны осложнения. Сравнительные исследования на обширной когорте пациентов, позволяющие оценить преимущество одного метода перед другими, проводятся редко, результаты небольших сравнительных исследований бывают противоречивы. Вероятно, при лечении послеоперационного пареза гортани следует рассматривать комбинированный подход, учитывающий возможности региональных учреждений здравоохранения и предпочтения пациента.

**Ключевые слова:** парез гортани, послеоперационный паралич, голосовая терапия, фонопедия, медиализационная тирео-пластика, ларингопластика

**Для цитирования:** Захохов Р. М., Ловпаче З. Н., Теуов А. А., Базиев А. М., Теуникова И. С. Лечение парезов гортани после операции на щитовидной железе. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 34-39. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.005>

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

# Treatment of laryngeal paresis after thyroid surgery

Ruslan M. Zakhokhov<sup>1</sup>

Zarema N. Lovpache<sup>2</sup> ✉

Aslan A. Teuvov<sup>3</sup>

Artur M. Baziev<sup>4</sup>

Irina S. Teunikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, [zakh-rus@mail.ru](mailto:zakh-rus@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3587-697X>

<sup>2</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, [lovpache.zarema@mail.ru](mailto:lovpache.zarema@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7984-6161>

<sup>3</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, [Teuw@mail.ru](mailto:Teuw@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3405-937X>

<sup>4</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, [bazzaarth76@mail.ru](mailto:bazzaarth76@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6360-6577>

<sup>5</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, [teunikova88@mail.ru](mailto:teunikova88@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4761-3552>

## Abstract

**Background.** A frequent complication during operations on the thyroid gland is damage to the lower or upper laryngeal nerves, followed by the development of laryngeal paresis, with changes in breathing, phonation and impaired swallowing. In general, the incidence of postoperative complications varies considerably: different authors indicate a range from 0.2% to 15%, with an increase in persistent innervation disorders in repeated interventions (1-5%) compared with primary thyroid surgery (15-30%). If non-persistent paralyses are eliminated within 1-3 months after surgery, persistent disorders are a serious problem that requires a complex therapeutic approach and may cause disability of patients in certain professions.

**Objective.** The purpose of the article is to summarize and systematize the available literature data on therapeutic interventions for postoperative laryngeal paresis, to determine the most effective modern treatment methods; also consider preventive measures and ways to optimize early diagnosis of this complication of thyroid surgery.

**Results.** An analysis of conservative approaches to the treatment of laryngeal paresis (psychotherapy, physiotherapy, phonopodia, drug treatment) was carried out. Surgical methods for treating laryngeal paresis are considered, methods of prevention and ways to optimize early diagnosis of postoperative laryngeal paresis are presented.

**Conclusion.** Despite the active implementation of intraoperative monitoring and other preventive measures, complications are still possible during thyroid surgery. Comparative studies with large cohorts of patients assessing the superiority of one method over another are rare, and the results of small comparative studies are inconsistent. It is likely that a combined approach should be considered in the treatment of postoperative laryngeal paresis, taking into account possible regional health care facilities and patient preferences.

**Keywords:** laryngeal paresis, postoperative paralysis, voice therapy, phonopodia, medialization thyroplasty, laryngoplasty

**For citation:** Zakhokhov R. M., Lovpache Z. N., Teuvov A. A., Baziev A. M., Teunikova I. S. Treatment of laryngeal paresis after thyroid surgery. *Lechaschi Vrach.* 2025; 3 (28): 34-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.005>

**Conflict of interests.** Not declared.

Сегодня операции на щитовидной железе по-прежнему составляют значительную долю в обширном спектре хирургических вмешательств, а одним из самых распространенных осложнений при таких операциях является повреждение нижнего или верхнего гортанного нервов с последующим развитием пареза гортани. Парез гортани часто не вызывает изменений дыхания и фонации и может не сразу ощущаться самим пациентом. Для поддержания функций голосовых связок при операциях на щитовидной железе должны быть сохранены как возвратный гортанный нерв, так и внешняя ветвь верхнего гортанного нерва. Помимо травмы указанных нервов причиной послеоперационных проблем с голосом могут быть и другие факторы:

- проблемы с черпаловидным хрящом из-за интубации;
- изменения в васкуляризации и лимфодренаже гортани из-за операции;
- травмы перстневидно-щитовидной и ременных мышц;
- повреждение ветвей анастомоза в перитиреоидном нервном сплетении;

- фиксация гортани на трахее, вызывающая нарушение ее вертикального движения;
- локальная боль в шее и развитие психологической реакции [1].

В исследовании Dionigi и соавт. были проанализированы этиологические факторы пареза гортани 3143 пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Наиболее распространенным этиологическим фактором была тракционная травма (71%), за которой следовали термическая (17%), компрессионная (4,2%) и зажимная травмы (3,4%), лигатура (1,6%), аспирация (1,4%) и перерезка (1,4%). Большинство тракционных травм приводили к преходящему парезу гортани, а частота постоянного пареза составляла всего 1,4%. Кроме того, частота постоянного пареза составила 28% при термических, 50% при зажимных и 100% при перерезных повреждениях. В отличие от повреждений возвратного гортанного нерва, более 50% травм наружной ветви верхнего гортанного нерва были вызваны перерезанием [2]. Кроме того, риск послеоперационного пареза гортани выше у пожилых, паци-



ентов с сахарным диабетом и при тотальной тиреоидэктомии с обширным рассечением шеи [3].

В целом частота послеоперационного осложнения значительно варьирует: различные авторы указывают диапазон от 0,2% до 15%, при этом отмечается рост стойких нарушений иннервации при повторных вмешательствах (1-5%) по сравнению с первичными операциями на щитовидной железе (15-30%). Если нестойкие параличи ликвидируются в течение 1-3 месяцев после операции, стойкие нарушения являются серьезной проблемой, которая требует сложного терапевтического подхода и может стать причиной нетрудоспособности пациентов определенных профессий [4].

Целью статьи являются обобщение и систематизация имеющихся литературных данных о терапевтических вмешательствах при послеоперационном парезе гортани для определения наиболее эффективных современных методик лечения; также рассматриваются профилактические меры и пути оптимизации ранней диагностики данного осложнения операций на щитовидной железе.

### **КОНСЕРВАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ: ПСИХОТЕРАПИЯ, ФИЗИОТЕРАПИЯ, ФОНОПЕДИЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Вмешательства при парезе гортани включают ранние терапевтические стратегии, которые объединяют несколько причинно-следственных и компенсаторных методов, направленных на восстановление закрытия голосовой щели для фонации и улучшение голосовой функции. К причинно-следственным стратегиям относятся интраоперационные нестероидные препараты и реанастомоз нерва, а компенсаторные стратегии представляют собой в основном голосовую терапию, микрохирургические имплантационные (инъекционные) вмешательства, тиреопластику с медиализацией наружных голосовых складок и черпаловидную аддукцию [5].

Нестойкие нарушения и односторонние парезы поддаются комплексному лечению в достаточно короткие сроки. Как правило, лечение включает комбинацию физиотерапевтических и психотерапевтических методов, медикаментозные вмешательства, дыхательную гимнастику, ортофоническую тренировку. Ограниченные исследования в виде описаний клинических случаев демонстрируют эффективность акупунктуры [6]. Учитывая лабильность нервной системы пациентов, переживших не только оперативное вмешательство, но и столкнувшихся с его осложнениями, предлагается уделить внимание психотерапии, ненавязчивым беседам для успокоения, принятия сложившейся клинической ситуации для большей веры больного в успех лечения. В качестве дополнения к рациональной психотерапии возможно применение седативных препаратов, таких как Седуксен, Тазепам, Элениум [7]. В медикаментозный перечень также могут быть включены антигистаминные препараты для снижения воспалительных явлений и отека мягких тканей шеи; витамины группы В, кокарбоксилаза, Прозерин, Пантокрин, Сапарал, стрихнин, Нейромедин, Актотегин, Оксазил, элеутерококк и женьшень, с целью восстановления синаптической передачи, тонизирующего лечения и стимуляции обменных процессов [8].

Первичная реабилитация включает расширенный комплекс ортофонических упражнений для улучшения смыкания голосовых складок при фонации и компенсации голосообразо-

вания и голосообразования. Сообщается, что наиболее эффективны подобные вмешательства у пациентов с медианной, парамедианной и интермедианной фиксацией паретической голосовой складки [8]. Учитывая, что во время пареза гортани нарушение глотания и одышка возникают примерно у 30% и 5% пациентов соответственно, в подавляющем большинстве случаев фонопедическая помощь уменьшает дисфонию, но не справляется с нарушениями глотания и одышкой, то есть эффективность фонопедической терапии зависит от степени тяжести симптомов, сопровождающих парез гортани [9].

Физиотерапия включает электростимуляцию с применением диадинамических или флюктуирующих токов и амплитуды (после проведения гистологического анализа) [8]. В нерандомизированном ретроспективном исследовании 1519 пациентов с парезом гортани, перенесших операцию на щитовидной железе, сравнили эффективность голосовой терапии и электростимуляции. Анализ был произведен по подвижности голосовых складок и форме смыкания голосовой щели при эндоскопической ларингоскопии, также проводился перцептивный анализ звука голоса через 3 месяца либо стандартной голосовой терапией, либо селективной электростимуляцией гортани. Авторы утверждают, что регулярной дыхательной подвижности обеих голосовых складок удалось достичь у 40% в группе селективной электростимуляции гортани через 3 месяца терапии, то есть селективная электростимуляция гортани способна показать аналогичный голосовой терапии функциональный результат у пациентов с ранним односторонним параличом голосовых складок и может рассматриваться в качестве альтернативы стандартной голосовой терапии для лечения больных с ранним парезом гортани [5]. Более раннее проспективное рандомизированное исследование вовсе продемонстрировало, что электростимуляция превосходит по эффективности голосовую терапию [10].

### **ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАРЕЗА ГОРТАНИ**

Для обеспечения контакта с подвижной голосовой складкой прибегают к медиализации парализованной голосовой складки путем медиализационной тиреопластики и инъекционной ларингопластики. Исследования демонстрируют приблизительно схожие клинические результаты, но экономически более выгодной для здравоохранения оказалась инъекционная ларингопластика [11].

Микрохирургическое лечение включает имплантацию в голосовую складку тефлона, силикона, коллагена или иных материалов, в том числе инъекционным путем. Данный метод считается менее инвазивным, по сравнению с открытой тиреопластикой, хорошо переносится больными; большинство из них демонстрируют стабильную гемодинамику на протяжении всей процедуры. Однако нет единого мнения относительно материалов, применяемых для ларингопластики. Имеются данные, что тефлонопластика, призванная сместить паретическую голосовую складку к средней линии для лучшего смыкания с голосовой связкой, демонстрировала краткосрочную удовлетворительную эффективность, но в долгосрочной перспективе тефлоновая паста вызывает серьезные последствия в виде тефлоновой гранулемы вследствие глубокой реакции на инородное тело [12, 13]. Неудачный опыт применения парафина и тефлона привел к использованию коллагенохордопластики, то есть более гистологически совместимых материалов в виде

гомологичного и аутологичного бычьего или свиного коллагена. Далее стали активнее применять синтетические совместимые материалы (карбоксиметилцеллюлоза, гиалуроновая кислота и гидроксипатит кальция) [13].

Отмечается активное использование инъекционной ларингопластики с применением различных временных (гиалуроновая кислота) и постоянных (аутологичный жир) материалов для инъекций. В работе Fang и коллег показано, что аутологичный жир остается на месте со средним интервалом  $26 \pm 13$  месяцев после первичной ларингопластики и визуализируется с помощью компьютерной томографии. Акустический анализ также подтвердил стабильные результаты еще через 12 месяцев; таким образом, аутологичный жир является потенциальным долгосрочным наполнителем [14]. Аналогичные результаты представлены в другой работе, где всего 5% пациентов нуждались во вторичной пластике после инъекции аутологичного жира [15]. Однако другие исследования демонстрируют противоречивые результаты и более высокую частоту терапевтических неудач — от 30% до 41% больных нуждались в повторной инъекции аутологичного жира через 12–24 месяца [16, 17]. Исследователи объясняют противоречивые выводы отсутствием стандартизации — большим разнообразием донорских участков жировой ткани, различными методами забора (липосакция или измельчение) и подготовки материала, даже центрифугирование и размеры инъекционной иглы обуславливают разницу в результатах [18].

Другим важным преимуществом инъекционной ларингопластики считается возможность проведения вмешательства под местной анестезией; использовать чрескожную инъекцию через перстневидную оболочку: проводить ультразвуковой или электромиографический контроль процедуры. Возможно применение и общей анестезии с прямым подвешиванием ларингоскопа; в целом выбор направления и техники инъекции зависит, как правило, от опыта специалиста и предпочтений пациента, так как в вопросе улучшения голоса ни один метод не превосходит другие [13]. Учитывая, что большая часть работ является ретроспективным анализом небольшой когорты пациентов и может выполняться с некоторой степенью предвзятости, необходимы проспективные исследования для подтверждения совместимости материалов и долгосрочных эффектов микрохирургических вмешательств при парезе гортани, связанном с посттиреоидэктомией.

Медиализационная тиреопластика призвана уменьшить негативные симптомы в виде плохой фонации и дисфагии, вызванных параличом голосовых складок, путем выравнивания латерализованной голосовой складки по средней линии. По мере развития медиализационная тиреопластика стала наиболее широко используемым методом коррекции последствий паралича голосовых складок, однако наиболее часто применяющиеся имплантаты гортани нередко вызывают некоторую степень местной воспалительной реакции тканей, не исключается риск немедленного или отсроченного выдавливания имплантата. Современные подходы предполагают использование либо ленты из аутологичной тензорной широкой фасции (*fascia lata*), собранной во время операции, либо создание мобильного фрагмента из пластинки щитовидного хряща для последующего вдавливания его вместе с голосовой складкой к средней линии [19]. Помимо отрицательного восприятия пациентом открытого хирургического вмешательства, после

тиреопластики возможно обратное развитие поврежденного возвратного нерва и как следствие — позиционное изменение паретической голосовой складки [20].

С момента внедрения черпаловидная аддукция демонстрировала удовлетворительные результаты в плане коррекции большой задней голосовой щели и вертикальных различий двух голосовых складок, однако трехмерное движение черпаловидных желез считалось относительно сложным с точки зрения фонации, и традиционные оперативные подходы (операция по приведению черпаловидных желез) у некоторых пациентов не приводили к улучшению. Кроме того, высокая вероятность развития общих осложнений и большая продолжительность операции по сравнению с медиализационной тиреопластикой несколько ограничивали широкое распространение операции черпаловидной аддукции [21].

Однако в работе Liu и соавт. рассматривается эффективность операции модифицированной черпаловидной аддукции с фенестрацией щитовидного хряща по поводу пареза гортани, с оценкой в динамике (через 3 и 6 месяцев) параметров акустических данных голоса (грубость, дрожание, громкость, амплитудное возмущение, максимальное время произнесения звука), наличия одышки и астении, оценкой по шкале напряжения, а также анализом удовлетворенности голосом и результатов динамической ларингоскопии. Согласно результатам анализа, операция модифицированной черпаловидной аддукции с фенестрацией щитовидного хряща может значительно улучшить голосовую функцию пациентов с парезом гортани (в особенности с очевидным разрывом в смыкании голосовых связок и значительной разницей в высоте между голосовыми связками), а также может устранить широкую заднюю голосовую щель, восстановить исходное положение голосовых связок, значительно улучшить функцию фонации и эффективно уменьшить аспирацию, количество послеоперационных осложнений и травматичность [22].

В другой работе представлена усовершенствованная, минимально инвазивная эндоскопическая методика медиализации черпаловидных отростков для закрытия задней спайки, призванная уменьшить манипуляции в области перстневидно-черпаловидного сочленения. Авторы заявляют, что методика обеспечивает полное закрытие голосовой щели вдоль всей голосовой складки при одновременном увеличении голосовой складки [23].

Имеются ретроспективные исследования, демонстрирующие, что аритеноидэктомия в сочетании с задней кордэктомией является удовлетворительным хирургическим методом лечения двустороннего паралича голосовых связок, поскольку приводит к значительному и стабильному расширению дыхательного пространства [24].

В качестве потенциально перспективного и благоприятного варианта лечения в случаях резекции гортанного нерва, когда у пациента перед операцией было хорошее качество голоса и иные способы его восстановления малоэффективны, рассматривается реконструкция гортанного нерва с использованием искусственного нерва (коллагеновый проводник) [25].

## ПРОФИЛАКТИКА И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА ГОРТАНИ

Несмотря на сохраняющиеся споры относительно эффективности в снижении интраоперационных осложнений,

интраоперационный нейромониторинг во время тиреоидэктомии стал инструментом, доступным современным хирургам при операциях на щитовидной железе. В настоящее время нет согласованных рекомендаций по использованию интраоперационного нейромониторинга; одни считают, что он повышает безопасность выполнения тиреоидэктомии за счет улучшения способности идентифицировать и сохранить возвратный и верхний гортанные нервы, вторые используют его в каждом случае, третьи — только в отдельных, более сложных, а некоторые предпочитают не использовать его вообще [26]. Рандомизированные клинические исследования демонстрируют положительное влияние интраоперационного нейромониторинга на частоту повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва во время тиреоидэктомии, указывают на снижение частоты парезов гортани при качественной визуальной и функциональной идентификации [27] и склоняют к рутинному использованию данного метода [28, 29].

Отечественные авторы указывают на необходимость пред- и послеоперационного обследования пациентов с заболеваниями щитовидной железы оториноларингологом. Пристальная оценка состояния гортани и фонации до и после вмешательства поможет сформировать когорту кандидатов на специализированное отоларингологическое лечение, тем самым снизив риск развития стойкого пареза гортани [4]. К симптомам, которые должны вызывать настороженность оториноларинголога, относят слюнотечение, сухость слизистых оболочек полости рта, снижение глоточного рефлекса, ринофонию, затрудненное глотание или затекание пищевых масс в нос, отклонение нёбного язычка (*uvulae*) от средней линии. Реже фониатрами регистрируются дизартрия, девиация языка при его высывании.

Видеоэндоларингостробоскопия рекомендована в качестве первичного метода обследования для оценки состояния слизистой оболочки гортани, положения парализованной голосовой складки при фонации и дыхании, положения здоровой голосовой складки, участия вестибулярных складок в фонации, симметричности и ротации в просвет гортани черпаловидных хрящей, конфигурации черпаловидного хряща и перстнечерпаловидного сустава, признаков гипотрофии мышц на стороне пареза, формы фонационной щели [30].

На основании вышеизложенного следует заключить, что спектр терапевтических вмешательств для лечения послеоперационного пареза гортани постепенно расширяется, так как, несмотря на активное внедрение интраоперационного мониторинга и иных профилактических мероприятий, осложнения по-прежнему сопровождают операции на щитовидной железе. Хирургические способы лечения дополняются, модифицируются; исследуются новые материалы для имплантационного вмешательства; разрабатываются реабилитационные меры голосовой терапии, физиотерапии и акупунктуры. Между тем сравнительные исследования обширной когорты пациентов, позволяющие оценить преимущество одного метода перед другими, проводятся редко, а результаты небольших сравнительных исследований бывают противоречивы. Вероятно, при лечении послеоперационного пареза гортани следует использовать комбинированный подход с учетом возможностей региональных учреждений здравоохранения и предпочтений пациента. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе физических данных, написании, редактировании, проверке и утверждении текста.

## Contribution of authors:

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. Nam I. C., Park Y. H. Pharyngolaryngeal symptoms associated with thyroid disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 25: 469-74. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000404.
2. Chen H. C., Pei Y. C., Fang T. J. Risk factors for thyroid surgery-related unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2019; 129 (1): 275-283. DOI: 10.1002/lary.27336.
3. Dionigi G., Wu C. W., Kim H. Y., et al. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Surg*. 2016; 40: 1373-81.
4. Куляева Ю. В., Луцевич С. И. Парез гортани после оперативных вмешательств на щитовидной железе. *БМИК*. 2014; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/parez-gortani-posle-operativnyh-vmeshatelstv-na-schitovidnoy-zheleze> (дата обращения: 17.06.2024).
5. Kulyaeva Yu. V., Lutsevich S. I. Paresis of the larynx after surgical interventions on the thyroid gland. *БМИК*. 2014; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/parez-gortani-posle-operativnyh-vmeshatelstv-na-schitovidnoy-zheleze> (date of access: 06.17.2024). (In Russ.)
5. Kurz A., Leonhard M., Denk-Linnert D. M., et al. Comparison of voice therapy and selective electrical stimulation of the larynx in early unilateral vocal fold paralysis after thyroid surgery: A retrospective data analysis. *Clin Otolaryngol*. 2021 46: (3): 530-537. DOI: 10.1111/coa.13703.
6. Feng W., Ding M., Ren S. Acupuncture treatment for recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery: a case report. *Acupunct Med*. 2021; 39 (4): 389-390. DOI: 10.1177/0964528420958715.
7. Байжуманова А. С. Восстановительные методы лечения больных с параличами гортани. *J Clin Med Kaz*. 2015; 3 (37): 9-13.
8. Байжуманова А. С. Restorative methods of treatment of patients with laryngeal paralysis. *J Clin Med Kaz*. 2015; 3 (37): 9-13. (In Russ.)
8. Хитарьян А. Г., Захохов Р. М., Ловпаче З. Н. Госпитальная диагностика гипопаратиреоза и реабилитация больных с парезом гортани после субтотальной субфасциальной и экстрафасциальной резекции щитовидной железы. *Научные известия*. 2016; 3: 100-105.
9. Khitaryan A. G., Zakhokhov R. M., Lovpache Z. N. Hospital diagnosis of hypoparathyroidism and rehabilitation of patients with laryngeal paresis after subtotal subfascial and extrafascial resection of the thyroid gland. *Scientific news*. 2016; 3: 100-105. (In Russ.)
9. Laccourreye O., Malinvaud D., Ménard M., et al. Paralysies laryngées unilatérales de l'adulte: épidémiologie, symptomatologie, physiopathologie et traitement [Unilateral laryngeal nerve paralysis in the adult: Epidemiology, symptoms, physiopathology and treatment]. *Presse Med*. 2014; 43 (4 Pt 1): 348-52. French. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.07.029.
10. Ptak M., Strack D. Electrical stimulation-supported voice exercises are superior to voice exercise therapy alone in patients with unilateral recurrent laryngeal nerve paresis: results from a prospective, randomized clinical trial. *Muscle Nerve*. 2008; 38 (2): 1005-1011. DOI: 10.1002/mus.21063.
11. Tam S., Sun H., Sarma S., et al. Medialization thyroplasty versus injection laryngoplasty: a cost minimization analysis. *J of Otolaryngol — Head & Neck Surg*. 2017; 46: 14. <https://DOI.org/10.1186/s40463-017-0191-5>.



12. Varyares M. A., Montgomery W. W., Hillman R. E. Teflon granuloma of the larynx: etiology, pathophysiology, and management. *Annals of Otolaryngol.* 1995; 104: 511-515. DOI: 10.1177/000348949510400702.
13. Liao L. J., Wang C. T. Management of Unilateral Vocal Fold Paralysis after Thyroid Surgery with Injection Laryngoplasty: State of Art Review. *Front Surg.* 2022; 9: 876228. DOI: 10.3389/fsurg.2022.876228.
14. Fang T. J., Lee L. A., Wang C. J., et al. Intracordal fat assessment by 3-dimensional imaging after autologous fat injection in patients with thyroidectomy-induced unilateral vocal cord paralysis. *Surgery.* 2009; 146: 82-87. DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.005.
15. Umeno H., Shirouzu H., Chitose S.-I., et al. Analysis of voice function following autologous fat injection for vocal fold paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132: 103-107. DOI: 10.1016/j.otohns.2004.09.016.
16. Laccourreye O., Papon J. F., Kania R., et al. Intracordal injection of autologous fat in patients with unilateral laryngeal nerve paralysis: long-term results from the patient's perspective. *Laryngoscope.* 2003; 113: 541-545. DOI: 10.1097/00005537-200303000-00027.
17. McCulloch T. M., Andrews B. T., Hoffman H. T., et al. Long-term follow-up of fat injection laryngoplasty for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope.* 2002; 112: 1235-1238. DOI: 10.1097/00005537-200207000-00017.
18. Butterwick K. J., Niotheti P. K., Hsu J. W. Autologous fat transfer: an in-depth look at varying concepts and techniques. *Facial Plast Surg Clin.* 2007; 15: 99-111. DOI: 10.1016/j.fsc.2006.10.003.
19. Chao T. N., Mahmoud A., Rajasekaran K., et al. Medialisation thyroplasty with tensor fascia lata: a novel approach for reducing post-thyroplasty complications. *J Laryngol Otol.* 2018; 132 (4): 364-367. DOI: 10.1017/S0022215118000300.
20. Crolley V. E., Gibbins N. One hundred years of external approach medialisation thyroplasty. *J Laryngol Otol.* 2017; 131 (3): 202-208. DOI: 10.1017/S0022215116010033.
21. Abraham M. T., Gonen M., Kraus D. H. Complications of type I thyroplasty and arytenoid adduction. *Laryngoscope.* 2001; 111 (8): 1322-1329.
22. Liu C., Qiu Y., Zhang X., et al. Modified Arytenoid Adduction Operation for the Treatment of Unilateral Vocal Fold Paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022; 84 (3): 205-210. DOI: 10.1159/000517561.
23. Dispenza F., Dispenza C., Marchese D., et al. Treatment of bilateral vocal cord paralysis following permanent recurrent laryngeal nerve injury. *Am J Otolaryngol.* 2012; 33 (3): 285-8. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.07.009.
24. Rovó L., Ambrus A., Tóbiás Z., et al. Novel Endoscopic Arytenoid Medialization for Unilateral Vocal Fold Paralysis. *Laryngoscope.* 2021; 131 (3): E903-E910. DOI: 10.1002/lary.29001.
25. Watanabe A., Kimura Y., Tsukamoto S., et al. Artificial Nerve Conduit for Recurrent Laryngeal Nerve Reconstruction in Thyroid Surgery. *Laryngoscope.* 2023; 133 (7): 1773-1779. DOI: 10.1002/lary.30669.
26. Lee C., Stack B. C. Jr. Intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11 (9): 1417-1427. DOI: 10.1586/era.11.97.
27. Uludag M., Aygun N., Kartal K., et al. Contribution of intraoperative neural monitoring to preservation of the external branch of the superior laryngeal nerve: a randomized prospective clinical trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2017; 402 (6): 965-976. DOI: 10.1007/s00423-016-1544-7.
28. Aygun N., Kostek M., Isgor A., et al. Anatomical, Functional, and Dynamic Evidences Obtained by Intraoperative Neuromonitoring Improving the Standards of Thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021; 55 (2): 146-155. DOI: 10.14744/SEMB.2021.45548.
29. Aygun N., Unlu M. T., Kostek M., et al. Intraoperative cricothyroid muscle electromyography may contribute to the monitorization of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1303159. DOI: 10.3389/fendo.2023.1303159.
30. Степанова Ю. Е., Готовыхина Т. В. Алгоритм обследования пациентов с односторонним парезом гортани неясной этиологии в практике врача-оториноларинголога. *Consilium Medicum.* 2017; 11 (1): 37-40.

Stepanova Yu. E., Gotovyakhina T. V. Algorithm for examining patients with unilateral laryngeal paresis of unknown etiology in the practice of an otolaryngologist. *Consilium Medicum.* 2017; 11 (1): 37-40. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Захохов Руслан Максидович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; zakh-rus@mail.ru

**Ловпаче Зарема Нуриидиновна**, 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; lovpatche.zarema@mail.ru

**Теувов Аслан Алексеевич**, 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; Teuw@mail.ru

**Базиев Артур Мухарбиевич**, 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; bazzaarth76@mail.ru

**Теуникова Ирина Сергеевна**, ассистент кафедры общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; teunikova88@mail.ru

#### Information about the authors:

**Ruslan M. Zakhokhov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head 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; zakh-rus@mail.ru

**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; lovpatche.zarema@mail.ru

**Aslan A. Teuvov**, 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; Teuw@mail.ru

**Artur M. Baziev**, 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; bazzaarth76@mail.ru

**Irina S. Teunikova**, assistant 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; teunikova88@mail.ru

Поступила/Received 02.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 03.07.2024

Принята в печать/Accepted 06.07.2024

# Влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Н. А. Стародубцева<sup>1</sup>✉

Е. Ю. Есина<sup>2</sup>

Ю. А. Котова<sup>3</sup>

А. А. Пашкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [starodubtsevanadezda167@gmail.com](mailto:starodubtsevanadezda167@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6491-0845>

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [elena.esina62@mail.ru](mailto:elena.esina62@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7048-9428>

<sup>3</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [kotova\\_u@inbox.ru](mailto:kotova_u@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

<sup>4</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

## Резюме

**Введение.** В современном мире неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой серьезную проблему для здравоохранения всех стран. Это заболевание встречается все чаще. В масштабных исследованиях и обобщенных анализах данных было выявлено, что неалкогольная жировая болезнь печени может быть связана с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Цель работы.** Изучить актуальные работы и статьи, посвященные влиянию неалкогольной жировой болезни печени на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материалы и методы.** В рамках исследования были изучены и проанализированы материалы из российских и зарубежных источников по данной теме. Поиск литературы проводился в таких базах данных, как PubMed, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) и eLibrary.

**Результаты.** Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса являются системными заболеваниями. С каждым годом увеличивается число научных работ, которые свидетельствуют о тесной связи между неалкогольной жировой болезнью печени и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. Установлена независимая корреляция между наличием неалкогольной жировой болезни печени и увеличением риска возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности в долгосрочной перспективе. В российской и зарубежной литературе имеются данные о связи повышенного уровня инсулина, избыточной массы тела, роли оксидативного стресса, нарушения обмена жиров и повреждения внутренней оболочки сосудов. Увеличение количества свободных жирных кислот в организме может спровоцировать накопление липидов в сердечной мышце, что в дальнейшем может вызвать проблемы с функционированием левого желудочка. Стоит отметить, что изменения в обмене веществ миокарда связаны с нарушениями энергетических процессов в клетках сердечной мышцы, снижением уровня аденозинтрифосфата, кислородным голоданием тканей и нарушением электрической активности.

**Заключение.** Окислительный стресс, хроническое воспаление, невосприимчивость к инсулину, дисфункция эндотелия и нарушения в работе адипоцитокинов — вот основные факторы, которые могут повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний при неалкогольной жировой болезни печени. Принимая во внимание все упомянутое выше, неалкогольную жировую болезнь печени можно считать дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз

**Для цитирования:** Стародубцева Н. А., Есина Е. Ю., Котова Ю. А., Пашкова А. А. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 40-43. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.006>

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

# The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the development of cardiovascular diseases

Nadezhda A. Starodubtseva<sup>1</sup> ✉

Elena Yu. Esina<sup>2</sup>

Yuliya A. Kotova<sup>3</sup>

Anna A. Pashkova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [starodubtsevanadezhda167@gmail.com](mailto:starodubtsevanadezhda167@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6491-0845>

<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [elena.esina62@mail.ru](mailto:elena.esina62@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7048-9428>

<sup>3</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [kotova\\_u@inbox.ru](mailto:kotova_u@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

<sup>4</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, [apashkova@vrngmu.ru](mailto:apashkova@vrngmu.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

## Abstract

**Background.** In the modern world, non-alcoholic fatty liver disease is a serious health problem in all countries. This disease is becoming more common. Large-scale studies and generalized data analyses have revealed that non-alcoholic fatty liver disease may be associated with an increased risk of cardiovascular diseases and their complications.

**Objective.** To review current publications and articles on the impact of non-alcoholic fatty liver disease on the development and course of cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** As part of the study, materials from Russian and foreign sources devoted to this topic were studied and analyzed. The literature was searched in databases such as PubMed, RSCI and eLibrary.

**Results.** Non-alcoholic fatty liver disease and chronic heart failure with preserved ejection fraction are systemic diseases. Every year the number of scientific papers increases, which indicate a close relationship between non-alcoholic fatty liver disease and chronic heart failure with preserved ejection fraction, an independent correlation has been established between the presence of non-alcoholic fatty liver disease and an increase in the risk of occurrence and progression of chronic heart failure with preserved ejection fraction in the long term. In the Russian and foreign literature, there is evidence of a link between elevated insulin levels, overweight, the role of oxidative stress, impaired fat metabolism and damage to the inner lining of blood vessels. An increase in the amount of free fatty acids in the body can provoke the accumulation of lipids in the heart muscle, which can further cause problems with the functioning of the left ventricle. It is worth noting that changes in myocardial metabolism are associated with impaired energy processes in the cells of the heart muscle, a decrease in adenosine triphosphate levels, oxygen starvation of tissues and impaired electrical activity.

**Conclusions.** Oxidative stress, chronic inflammation, insulin immunity, endothelial dysfunction and adipocytokine disorders are the main factors that can increase the risk of chronic heart failure in non-alcoholic fatty liver disease. Taking into account all of the above, non-alcoholic fatty liver disease can be considered an additional risk factor for chronic heart failure.

**Keywords:** chronic heart failure, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis

**For citation:** Starodubtseva N. A., Esina E. Yu., Kotova Yu. A., Pashkova A. A. The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the development of cardiovascular diseases. *Lechaschi Vrach*. 2025; 3 (28): 40-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.006>

**Conflict of interests.** Not declared.

В современном мире неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах. Это заболевание встречается все чаще [1]. В настоящее время НАЖБП занимает лидирующие позиции среди всех заболеваний печени. По результатам исследований, около 20-30% взрослого населения Европы и примерно 27% пациентов в России сталкиваются с этой патологией [2-4]. Масштабные исследования и обобщенные анализы данных показывают, что НАЖБП может быть связана с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [5-6].

Целью данной работы было изучить актуальные исследования и статьи, посвященные влиянию НАЖБП на развитие и течение ССЗ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования были изучены и проанализированы материалы из российских и зарубежных источников, посвященных данной теме. Поиск литературы проводился в таких базах данных, как PubMed, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) и eLibrary. Поиск источников проводился по следующим ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), неалкогольная жировая болезнь печени (non-alcoholic fatty liver disease), стеатоз (steatosis), ССЗ (cardiovascular diseases) и их парные комбинации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В литературе описано несколько механизмов развития ССЗ на фоне НАЖБП. Непрерывная выработка и появление



новых воспалительных цитокинов провоцируют развитие таких заболеваний, как атеросклероз, кардиомиопатия, аритмия и другие. В процессе развития атеросклероза на всех его этапах наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется низкой интенсивностью. При этом эндотелиальные клетки активируются, что приводит к привлечению лейкоцитов через экспрессию молекул адгезии, регулируемых провоспалительными цитокинами [7]. Хемокины стимулируют перемещение циркулирующих лейкоцитов (особенно моноцитов) в слой, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, где они превращаются в макрофаги. Избыточное накопление холестерина в стенках сосудов может спровоцировать формирование холестериновых бляшек, которые активируют белок инфламмасы NLRP3. Этот белок содержит центральный нуклеотид-связывающий домен NACHT (NOD или NBD), а также C-концевой домен, богатый лейциновыми повторами (LRR), и N-концевой пириновый домен (PYD). В результате высвобождается интерлейкин-1 [8].

НАЖБП и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) являются системными заболеваниями. С каждым годом увеличивается число научных работ, которые свидетельствуют о тесной связи между НАЖБП и ХСНсФВ. Установлена независимая корреляция между наличием НАЖБП и увеличением риска возникновения и прогрессирования ХСН в долгосрочной перспективе. В российской и зарубежной литературе имеются данные о связи повышенного уровня инсулина, избыточной массы тела, роли оксидативного стресса, нарушения обмена жиров и повреждения внутренней оболочки сосудов. Увеличение количества свободных жирных кислот в организме может спровоцировать накопление липидов в сердечной мышце, что в дальнейшем может вызвать проблемы с функционированием левого желудочка (ЛЖ). Стоит отметить, что изменения в обмене веществ миокарда связаны с нарушениями энергетических процессов в клетках сердечной мышцы, снижением уровня аденозинтрифосфата, кислородным голоданием тканей и нарушением электрической активности.

В крупной работе (n = 17 244) С. О. Lee и соавт. с использованием данных Национального обследования состояния здоровья и питания за 1999–2016 гг. диагностику НАЖБП проводили с помощью расчета индекса жировой ткани печени (LFS). Было установлено, что высокие показатели LFS были связаны с увеличением смертности от всех причин, в том числе от ССЗ, с коэффициентами риска (HRs) 1,10 (95% ДИ 1,07–1,13) (p < 0,001) и 1,12 (95% ДИ 1,06–1,17) (p < 0,001) соответственно [9].

В проспективном когортном исследовании А. Агаф и соавт. (2024 г.) проанализированы данные пациентов с диагнозом НАЖБП за 16,6 года наблюдения. НАЖБП определяли по индексу стеатоза печени FLI  $\geq 60$ . У 590 участников исследования были выявлены проблемы с сердечно-сосудистой системой, включая 346 случаев инсульта и 244 случая ишемической болезни сердца. Женщины с НАЖБП имели более высокую вероятность развития ССЗ и инсульта. Отношение шансов (95% ДИ) составило 1,69 (1,16–2,46) и 2,06 (1,31–3,24) соответственно. Также у женщин из четвертого и пятого квинтилей по индексу FLI риск ССЗ был выше, чем у женщин из других квинтилей [10].

В экспериментальном исследовании О. Badmus и соавт. (2023 г.) демонстрируются данные о связи метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП) с развитием ССЗ. Авторы отмечают, что у таких больных чаще возникают гипертоническая болезнь, атеросклероз, кардиомиопатии и хроническая болезнь почек. Это связано с тем, что МАЖБП способствует развитию ССЗ через ряд механизмов, включая ее связь с избыточной массой тела и сахарным диабетом (СД), повышенным уровнем воспаления и окислительного стресса, а также изменениями в метаболитах печени и гепатокинах [11].

D. Peng и соавт. изучали корреляционную взаимосвязь между МАЖБП, диастолической дисфункцией ЛЖ (ДДЛЖ) у пациентов без известных ССЗ (n = 228). Испытуемые были разделены на две группы в зависимости от наличия МАЖБП, а затем на три подгруппы в зависимости от индекса массы тела, СД и тяжести стеатоза. В группе пациентов с МАЖБП распространенность ДДЛЖ была значительно выше (24,6% и 60,8%, p < 0,001) по сравнению с контрольной группой. В подгруппе больных МАЖБП с СД и ожирением была значительно увеличена толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также диаметр левого предсердия (все p < 0,05), относительная толщина стенок и индекс массы ЛЖ (все p < 0,05). У пациентов с умеренным и тяжелым стеатозом был более высокий риск дилатации ЛЖ [12].

Тесная связь НАЖБП и ССЗ требует комплексного подхода к лечению пациентов с данными патологиями. Поскольку осложнения ССЗ часто определяют прогноз пациентов с НАЖБП, врачам следует проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ у таких больных, чтобы при необходимости изменить их. Изменение образа жизни, включающее в себя снижение калорийности рациона и увеличение физической активности, является ключевым элементом в лечении инсулинорезистентности и НАЖБП. При недостаточной эффективности этих мер медикаментозное лечение рассматривается как дополнительный метод.

## Выводы

Анализ существующих научных источников позволяет сделать вывод о том, что НАЖБП является независимым и, к сожалению, пока не учитываемым фактором повышенного риска формирования ССЗ и их осложнений. Окислительный стресс, хроническое воспаление, невосприимчивость к инсулину, дисфункция эндотелия и нарушения в работе адипоцитокинов — вот основные факторы, которые могут повысить риск ССЗ при НАЖБП. Принимая во внимание все упомянутое выше, можно считать НАЖБП дополнительным фактором риска ССЗ. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Стародубцева Н. А., Котова Ю. А.

Написание текста — Стародубцева Н. А.

Редактирование — Есина Е. Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи — Пашкова А. А.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Starodubtseva N. A., Kotova Yu. A.

Text development — Starodubtseva N. A.

Editing — Esina E. Yu.

Approval of the final version of the article — Pashkova A. A.

## Литература/References

1. Savarese G., Lund L. H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017; 3 (1): 7-11.
2. Драккина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (4): 32-38.  
Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (Results of an open multicentre prospective observational study DIREG L 01903). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24 (4): 32-38. (In Russ.)
3. Ивашкин В. Т., Драккина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (6): 31-41.  
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient polyclinic practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 25 (6): 31-41. (In Russ.)
4. Ткачѳв А. В., Тарасова Г. Н., Грошилин В. С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический Архив*. 2016; 88 (8): 59-66.  
Tkachev A. V., Tarasova G. N., Groschilin V. S., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient polyclinic practice in Rostov-on-Don: regional results of the DIREG-2 study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88 (8): 59-66. (In Russ.)
5. Bhatia L. S., Curzen N. P., Calder P. C., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2012; 33 (10): 1190-1200.
6. Mellinger J. L., Pencina K. M., Massaro J. M., et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *Journal of Hepatology*. 2015; 63 (2): 470-476.
7. Dusi V., Ghidoni A., Ravera A., et al. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 5902947. DOI: 10.1155/2016/5902947.
8. Duewell P., Kono H., Rayner K., et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010; 464: 1357-1361. DOI: 10.1038/nature08938.
9. Lee C. O., Li H. L., Tsoi M. F., Cheung C. L., Cheung B. M. Y. Association between the liver fat score (LFS) and cardiovascular diseases in the national health and nutrition examination survey 1999-2016. *Ann Med*. 2021; 53 (1): 1065-1073. DOI: 10.1080/07853890.2021.1943514. PMID: 34184611; PMCID: PMC8245099.
10. Arafa A., Kashima R., Matsumoto C., Kokubo Y. Fatty Liver Index as a proxy for non-alcoholic fatty liver disease and the risk of stroke and coronary heart disease: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024; 33 (1): 107495. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107495. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38000108.
11. Badmus O. O., Hinds T. D. Jr., Stec D. E. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2023; 25 (8): 151-162. DOI: 10.1007/s11906-023-01242-8. Epub 2023 May 16. PMID: 37191842; PMCID: PMC10839567.
12. Peng D., Yu Z., Wang M., Shi J., Sun L., Zhang Y., Zhao W., Chen C., Tang J., Wang C., Ni J., Wen W., Jiang J. Association of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease With Left Ventricular Diastolic Function and Cardiac Morphology. *Front Endocrinol (Lозанна)*. 2022; 13: 935390. DOI: 10.3389/fendo.2022.935390. PMID: 35928895; PMCID: PMC9345495.

## Сведения об авторах:

**Стародубцева Надежда Александровна**, ассистент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; starodubtsevanadezda167@gmail.com

**Есина Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; elena.esina62@mail.ru.

**Котова Юлия Александровна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; kotova\_u@inbox.ru

**Пашкова Анна Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; apashkova@vrngmu.ru.

## Information about the authors:

**Nadezhda A. Starodubtseva**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; starodubtsevanadezda167@gmail.com

**Elena Yu. Esina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; elena.esina62@mail.ru

**Yuliya A. Kotova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; kotova\_u@inbox.ru

**Anna A. Pashkova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; apashkova@vrngmu.ru

Поступила/Received 10.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 26.12.2024

Принята в печать/Accepted 28.12.2024

# Чрескожное коронарное вмешательство с использованием различных видов стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: отдаленные результаты

А. Р. Аль-Сулами<sup>1</sup>✉А. В. Ушаков<sup>2</sup>А. С. Зиядинов<sup>3</sup>В. А. Крисанов<sup>4</sup>Г. Ю. Воронин<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, [xlighton@gmail.com](mailto:xlighton@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-7739-481X>

<sup>2</sup> Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, [ushakovav88@mail.ru](mailto:ushakovav88@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

<sup>3</sup> Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, [ahtem@mail.ru](mailto:ahtem@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

<sup>4</sup> Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, [va\\_krisanov@mail.ru](mailto:va_krisanov@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-7910-6021>

<sup>5</sup> Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, [selikon4eg@mail.ru](mailto:selikon4eg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4936-4337>

## Резюме

**Введение.** Сочетание острого коронарного синдрома с сахарным диабетом характеризуется крайне высоким риском осложненного течения заболевания и ухудшения прогноза у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

**Результаты.** В исследование вошли 306 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, которым по экстренным показаниям было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Больных разделили на две группы — с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и без него. Установлено, что наличие у пациентов с острым коронарным синдромом сахарного диабета оказывает существенное влияние на патофизиологические особенности патологии, с одной стороны, и клиническое течение — с другой. Клинические признаки ишемии миокарда были достоверно более выражены в группе пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Первичное применение чрескожного коронарного вмешательства показало, что при использовании обычных голометаллических стентов признаки ишемии миокарда возникали достоверно чаще, чем при применении голометаллических стентов с углеродным покрытием ( $p < 0,05$ ). Результатами коронароангиографии установлено, что рестенозы чаще возникали при использовании обычных голометаллических стентов по сравнению со стентами с углеродным покрытием ( $p < 0,05$ ), а также при наличии сахарного диабета по сравнению с его отсутствием ( $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев после первичного события уровни эндотелина, фактора роста тромбоцитов и С-реактивного белка были выше у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с больными без него ( $p < 0,05$ ) и у пациентов, которым были установлены обычные голометаллические стенты по сравнению с теми, у кого использовались стенты с углеродным покрытием, как в группе больных сахарным диабетом, так и в группе без него ( $p < 0,05$ ). При рестенозе показатели эндотелина, фактора роста тромбоцитов и С-реактивного белка были выше по сравнению с пациентами без рестеноза как при наличии сахарного диабета, так и при его отсутствии ( $p < 0,05$ ). По данным корреляционного теста у больных без диабета значения эндотелина при поступлении положительно коррелировали с риском рестеноза как при использовании обычных голометаллических стентов, так и стентов с углеродным покрытием ( $r = 0,65$ ). У больных сахарным диабетом риски развития внутривенного рестеноза и возникновения гемодинамически значимых стенозов других локализаций



ций коррелировали с уровнями гликированного гемоглобина при поступлении по поводу первичного события ( $r = 0,63$ ). В группе больных без диабета имела место прямая корреляция риска развития рестеноза с уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r = 0,67$ ).

**Заключение.** У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме наличие сахарного диабета 2-го типа активизирует течение заболевания и ухудшает клинические исходы. Использование голометаллических стентов с углеродным покрытием при остром коронарном синдроме достоверно снижает частоту рестеноза коронарных артерий и установленных стентов, особенно при наличии у пациента сахарного диабета.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, сахарный диабет, чрескожное коронарное вмешательство, стент, рестеноз, эндокан, фактор роста тромбоцитов, С-реактивный белок

**Для цитирования:** Аль-Сулами А. Р., Ушаков А. В., Зиядинов А. С., Крисанов В. А., Воронин Г. Ю. Чрескожное коронарное вмешательство с использованием различных видов стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: отдаленные результаты. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 44-50. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.007>

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

## Percutaneous coronary intervention using various types of stents in acute coronary syndrome without ST segment elevation in patients with type 2 diabetes mellitus: long-term results

Altager R. Al-Sulami<sup>1</sup> ✉

Alexei V. Ushakov<sup>2</sup>

Ahtem S. Ziiadinov<sup>3</sup>

Viktor A. Krisanov<sup>4</sup>

Georgiy Yu. Voronin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, [xlighton@gmail.com](mailto:xlighton@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-7739-481X>

<sup>2</sup> V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, [ushakovav88@mail.ru](mailto:ushakovav88@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

<sup>3</sup> V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, [ahtem@mail.ru](mailto:ahtem@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

<sup>4</sup> V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, [va\\_krisanov@mail.ru](mailto:va_krisanov@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-7910-6021>

<sup>5</sup> V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, [selikon4eg@mail.ru](mailto:selikon4eg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4936-4337>

### Abstract

**Background.** The combination of acute coronary syndrome with diabetes mellitus is characterized by an extremely high risk of complicated course of the disease and worsening prognosis.

**Results.** The study included 306 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG, who underwent PCI for emergency indications. The patients were divided into 2 groups depending on the presence/absence of concomitant type 2 diabetes mellitus. It was established that the results of observation showed that the presence of diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome significantly affects the pathophysiological features of pathology, on the one hand, and the clinical course, on the other. Clinical signs of myocardial ischemia were significant in the group with diabetes mellitus relative to the group without diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ). The primary use of the PCI stent showed that when using BMS, signs of myocardial ischemia were significantly more common after using BMS compared with CCBMS ( $p < 0.05$ ). The results of the CAG revealed that stent restenosis occurred more often with BMS compared with CCBMS ( $p < 0.05$ ) and more often in the presence of diabetes mellitus compared with its absence ( $p < 0.05$ ). 12 months after the primary event, the levels of endocan, FRT and CRP were higher in patients with diabetes mellitus compared with patients without diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ) and in patients who had BMS compared with patients who had CCBMS both in the group of patients suffering from diabetes mellitus and in the group without diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ). In restenosis, the indicators of endocan, FRT and CRP were higher compared with patients without restenosis, both in the presence of diabetes mellitus and in its absence ( $p < 0.05$ ). The data of the correlation test revealed that in the absence of diabetes mellitus, the value of the endocan upon admission was positively correlated with the risk of restenosis in both BMS and CCBMS ( $r = 0.65$ ). In patients with diabetes mellitus, the risks of intra-stent restenosis and the occurrence of hemodynamically significant stenoses of other localization correlated with the levels of glycated hemoglobin upon admission for the primary event ( $r = 0.63$ ). In the group of patients without diabetes, there was a direct correlation between the risk of developing restenosis and low-density lipoprotein cholesterol levels ( $r = 0.67$ ).

**Conclusion.** In patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation on an ECG, the presence of type 2 diabetes mellitus progresses the course of the disease and worsens patient outcomes. The use of CCBMS in acute coronary syndrome significantly reduces the frequency of coronary artery restenosis in stents, especially in the presence of diabetes.

**Keywords:** acute coronary syndrome, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention, restenosis, endocan, platelet-derived growth factor, C-reactive protein, baremetal stents, carbon-coated baremetal stents

**For citation:** Al-Sulami A. R., Ushakov A. V., Ziiadinov A. S., Krisanov V. A., Voronin G. Yu. Percutaneous coronary intervention using various types of stents in acute coronary syndrome without ST segment elevation in patients with type 2 diabetes mellitus: long-term results. Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 44-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.007>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**ахарный диабет (СД) представляет собой один из ведущих факторов риска развития атеросклероз-ассоциированной патологии, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), течение которого на фоне СД характеризуется ухудшением прогноза выживаемости и повышением вероятности развития различных осложнений как в остром периоде заболевания, так и в отдаленные сроки [1, 2]. В связи с тем что в последние годы ведущим методом лечения ОКС стало экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), особую актуальность приобрел вопрос о влиянии СД на течение заболевания, обусловленное динамикой состояния коронарных артерий после проведения указанного инвазивного вмешательства [3, 4].

В этой связи крайне важным представляется определение того, какие конкретно варианты проведения ЧКВ (методика, используемые баллоны и стенты) и каким образом влияют на непосредственные результаты лечения в острый период заболевания и на его отдаленный прогноз прежде всего в плане развития повторных ОКС и рестеноза коронарных артерий, ассоциированного с проведенным ЧКВ [5]. Этот вопрос имеет особую актуальность для пациентов с СД, так как известно выраженное негативное влияние данного заболевания как на течение атеросклероза и атеротромбоза, являющихся основной патогенетической причиной ОКС, так и на процессы, происходящие в сосудистой стенке в ответ на вмешательства в виде баллонной дилатации и стентирования [6, 7].

Кроме того, несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не теряет своей актуальности изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе процессов, происходящих в сосудистой стенке и приводящих к развитию коронарного атеросклероза, атеротромбоза и ассоциированного с коронарными вмешательствами рестеноза, а также поиск новых биомаркеров, определяющих предрасположенность к указанным состояниям [8]. Среди факторов, играющих важную роль в развитии структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемической болезни сердца, большой интерес представляет эндокан — молекула, продуцируемая эндотелиоцитами и регулирующая процессы адгезии, миграции, пролиферации, ангиогенеза и воспалительной реакции [9]. Другим медиатором, играющим существенную роль в процессах, происходящих в артериальной стенке при рассматриваемых патологиях, является фактор роста тромбоцитов (ФРТ), который представляет собой один из ключевых регуляторов как процессов тромбообразования, так и процессов клеточной миграции и пролиферации [10, 11].

Целью данного исследования был сравнительный анализ отдаленных результатов ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST при использовании голометаллических стентов (ГС) и голометаллических стентов с углеродным покрытием (ГСУП) в зависимости от наличия или отсутствия СД.

В исследование было включено 306 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), которым по экстренным показаниям было проведено ЧКВ со стентированием.

Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 152 пациента, не страдающих СД (111 мужчин и 41 женщина; средний возраст —  $64,2 \pm 3,9$  года); во вторую — 154 пациента с СД 2-го типа (118 мужчин и 36 женщин; средний возраст —  $56,8 \pm 4,2$  года). Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу. В качестве группы контроля лаборатор-

ных показателей были обследованы 20 практически здоровых людей. Данная группа по возрастному-половому составу не отличалась от групп пациентов, участвовавших в исследовании.

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследовании; подтвержденный диагноз ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ; наличие показаний к экстренному ЧКВ по данным коронароангиографии (КАГ).

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании; несоблюдение врачебных рекомендаций; инфаркты или реваскуляризации миокарда в анамнезе; многососудистое поражение с показаниями к проведению в последующем плановой реваскуляризации миокарда по данным КАГ; гемодинамически значимые пороки сердца; некоронарогенные заболевания сердца; острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения; злокачественные новообразования; болезни крови; неконтролируемая артериальная гипертензия; заболевания почек, печени, легких с нарушением их функции; психические заболевания, ограничивающие дееспособность пациента; возраст младше 18 лет.

Все пациенты перед включением в исследование и после ознакомления с его протоколом и разъяснения всех медицинских и юридических аспектов подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (протокол № 3 от 14.03.2024).

Использовались следующие методы исследования: стандартные клинические, лабораторные и инструментальные — ЭКГ, КАГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Кроме того, при поступлении в стационар до проведения ЧКВ у пациентов определяли сывороточные уровни эндокана, ФРТ, С-реактивного белка (СРБ). Кровь для исследования бралась из вены при поступлении в стационар до проведения процедуры ЧКВ. Уровень эндокана определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора «Human Endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1)» (Aviscera Bioscience, США). Уровень ФРТ определяли с помощью тест-системы Roche Diagnostics GmbH (Roche Diagnostics). Уровень СРБ определяли с помощью тест-системы ИХА-СРБ-ФАКТОР (ООО «ФАКТОР МЕД»).

Через 12 месяцев после первичного события (эпизод ОКС, потребовавший проведения ЧКВ) было проведено повторное обследование, которое включало в себя оценку клинично-anamnestических и физикальных данных, стандартных инструментальных и лабораторных исследований. Всем пациентам независимо от наличия или отсутствия соответствующих клинических симптомов для выявления ишемии миокарда были проведены суточное мониторирование ЭКГ (аппарат ЭК12Т-01-Р-Д/141, «НПП Монитор») и ЭКГ-проба с дозированной физической нагрузкой (велoэргометрия — ВЭМ на аппарате Corival LODE, производитель — LODE), а также у части пациентов — стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой (аппарат Mindray DC-70 pro, производитель — Mindray), по результатам которых принималось решение о необходимости повторной КАГ, выполнявшейся на установках GEInova (General Electric) и Phillips Allure (Phillips). Также было проведено повторное определение сывороточных уровней эндокана, ФРТ, СРБ по вышеуказанным методикам.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программ Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22 с использованием t-критерия Стьюдента, критериев Краскела — Уоллиса и Фишера.

Статистически значимых различий по частоте локализаций поражения между группами выявлено не было.

При определении степени риска по шкале GRACE при поступлении в стационар различий между обследованными группами пациентов не выявлено ( $113,5 \pm 9,8$  балла в группе 1 и  $123,1 \pm 10,2$  в группе 2;  $p > 0,05$ ).

Количество стентов, необходимых для открытия ОКС-обуславливающего сужения коронарной артерии (КА), у больных СД было достоверно большим (1 — у 75,0% пациентов 1-й группы и у 60,3% — 2-й группы; 2 — у 19,0% и 25,3%; 3 — у 5,9% и у 14,2% пациентов соответственно;  $p < 0,05$ ). Частота бифуркационного поражения КА была достоверно выше у страдающих СД (15,7% пациентов группы 1 и 29,8% — группы 2;  $p < 0,05$ ). Во всех случаях в обеих группах имело место полное восстановление коронарного кровотока по ОКС-обуславливающей артерии, соответствовавшее степени 3 по шкале классификации кровотока TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction — тромболитиз при инфаркте миокарда).

При проведении ЧКВ 73 (48,0%) пациентам группы 1 и 72 (46,7%) — группы 2 были установлены ГС; 79 (52,0%) пациентам группы 1 и 82 (53,2%) — группы 2 были установлены ГСУП (частота установки указанных видов стентов между группами не различалась;  $p > 0,05$ ).

У больных из группы СД частота развития инфаркта миокарда с зубцом Q (4,5% против 2,6%) и госпитальная летальность (2,6% против 1,3%) были достоверно выше, чем в группе без СД ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

При сравнительном анализе всех изучавшихся показателей в течение госпитального периода (в среднем  $7,2 \pm 0,3$  суток) различий между подгруппами пациентов, которым при проведении ЧКВ были установлены ГС и ГСУП, выявлено не было как в целом среди обследованных больных, так и внутри групп с СД и без него.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, базисно уровни эндокана, ФРТ и СРБ во всех группах больных превышали показатели контрольной группы. При этом все указанные показатели в группе пациентов с СД также были достоверно выше, чем в группе пациентов без диабета.

В течение 12 месяцев после первичного события, включая время нахождения в стационаре, 22 (7,2%) пациента отказались от участия в исследовании (10 из группы 1 и 12 из группы 2), подтвердив при этом возможность доступа исследователей к их информации в медицинских базах данных и сообщения ими информации о своем состоянии в телефонном режиме; 24 (7,8%) умерли, из них 16 (5,2%) от кардиальных причин, 8 (2,6%) — от экстракардиальной патологии. При этом общая смертность за указанный период в группе больных СД была достоверно выше по сравнению с группой не страдающих диабетом — 15 (9,7%) и 9 (5,9%) соответственно ( $p < 0,05$ ). Вид установленного при ЧКВ по поводу первичного события стента не влиял на 12-месячную смертность как в общей когорте пациентов, так и внутри групп с СД и без такового.

Что касается повторных эпизодов ОКС, потребовавших экстренного ЧКВ, в течение периода наблюдения они имели место у 20 (6,5%) пациентов — 12 (7,8%) из группы 2 и 8 (5,3%) из группы 1. Результаты КАГ показали, что в 12 (60%) случаев причиной ОКС являлся тромбоз внутри стента, а в 8 (40%) — атеротромбоз других локализаций. Что касается сравнения указанного параметра между группами 1 и 2, равно как и между группами с ГС и ГСУП, различия не достигали статистической значимости, что, возможно, связано с относительно небольшим количеством событий.

Таким образом, через 12 месяцев после первичного события было обследовано 240 пациентов (125 из группы 1 и 115 из группы 2).

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что клинические симптомы ишемии миокарда имели место с равной частотой у пациентов с СД и без него (58% и 55% соответственно;  $p > 0,05$ ). При обследовании на ишемию миокарда (велоэргометрическая ЭКГ-проба, холтеровское мониториро-

Таблица 1. Сывороточные уровни эндокана, ФРТ и СРБ в обследованных группах пациентов [таблица составлена авторами] / Serum levels of endocan, FRT and CRP in the examined patient groups [table compiled by the authors]

Группы обследованных			Показатель (М ± m)		
	Вид стента	Срок	Эндокан, нг/мл	ФРТ, пг/мл	СРБ, мг/л
Общая группа (n = 306)	ГС	Перед ЧКВ (n = 142)	22,7 ± 4,2	254,1 ± 12,5	7,8 ± 0,3
		Через 12 мес (n = 112)	26,6 ± 5,1*	289,3 ± 10,6*	8,2 ± 0,2*
	ГСУП	Перед ЧКВ (n = 164)	21,9 ± 3,6	247,9 ± 11,9	8,1 ± 0,2 <sup>1</sup>
		Через 12 мес (n = 128)	24,1 ± 4,8*	279,4 ± 10,8*	7,5 ± 0,1* <sup>2</sup>
Группа 1 (n = 152)	ГС	Перед ЧКВ (n = 73)	18,2 ± 2,9	231,1 ± 11,3	7,3 ± 0,1
		Через 12 мес (n = 60)	23,7 ± 4,3*	286,5 ± 10,5*	7,8 ± 0,1*
	ГСУП	Перед ЧКВ (n = 79)	19,1 ± 3,1	227,1 ± 9,8	7,6 ± 0,1
		Через 12 мес (n = 65)	21,5 ± 3,5*	252,1 ± 9,6*	7,3 ± 0,1* <sup>2</sup>
Группа 2 (n = 154)	ГС	Перед ЧКВ (n = 72)	24,3 ± 4,2 <sup>1</sup>	274,2 ± 13,1 <sup>1</sup>	8,3 ± 0,2
		Через 12 мес (n = 52)	29,4 ± 5,3* <sup>1</sup>	291,4 ± 14,8* <sup>1</sup>	8,6 ± 0,3*
	ГСУП	Перед ЧКВ (n = 82)	23,8 ± 4,1 <sup>2</sup>	271,6 ± 12,9 <sup>2</sup>	8,4 ± 0,2
		Через 12 мес (n = 63)	27,6 ± 5,1* <sup>2</sup>	282,5 ± 11,8* <sup>2</sup>	7,8 ± 0,2* <sup>2</sup>
Группа контроля (n = 20)			14,2 ± 1,6	152,2 ± 5,7	0,2 ± 0,0 <sup>2</sup>

Примечания. Полуужирный шрифт — достоверное отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \* достоверное отличие от показателя перед ЧКВ ( $p < 0,05$ ); <sup>1</sup> достоверное отличие от группы 1 в аналогичный срок (с ГС) ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> достоверное отличие от группы 1 в аналогичный срок (с ГСУП) ( $p < 0,05$ ).



вание ЭКГ или стресс-ЭхоКГ) ее признаки достоверно чаще выявлялись при наличии СД: у 97 (77%) больных группы 1 и у 101 (88%) — группы 2 ( $p < 0,05$ ).

Анализ частоты выявления ишемии миокарда в зависимости от вида стента, установленного при первичном ЧКВ, показал, что ее признаки достоверно чаще имели место после использования ГС по сравнению с ГСУП как в общей когорте пациентов (90% и 75% соответственно;  $p < 0,05$ ), так и в группах больных СД (91% и 84% соответственно;  $p < 0,05$ ) и без нарушений углеводного обмена (88% и 68% соответственно;  $p < 0,05$ ).

При отсутствии клинической симптоматики и объективных признаков ишемии миокарда 42 (18%) пациентам — 28 (23%) из группы 1 и 14 (12%) из группы 2 было рекомендовано продолжить медикаментозное лечение. Остальным (198 пациентов) была проведена КАГ, по результатам которой принималось решение о необходимости и выборе метода реваскуляризации миокарда.

Из табл. 2 следует, что по данным КАГ рестенозы стентов чаще наблюдались при ГС по сравнению с ГСУП (75,5% и 42,4% соответственно;  $p < 0,05$ ) и при СД по сравнению с его отсутствием (66,3% и 53,6% соответственно;  $p < 0,05$ ). Прогрессирование стенозов других локализаций до степени гемодинамической значимости чаще отмечалось у пациентов с СД.

Через 12 месяцев после первичного события уровни эндокана, ФРТ и СРБ были выше у пациентов с СД по сравнению с больными без него и у тех, кому были установлены ГС, по сравнению с ГСУП как в группе страдающих СД, так и в группе без диабета (табл. 3).

У пациентов с рестенозом сывороточные уровни эндокана, ФРТ и СРБ были выше по сравнению с пациентами без рестенозов как при наличии СД, так и при его отсутствии (табл. 3). При этом через 12 месяцев при рестенозах имело место повышение уровней эндокана и ФРТ по сравнению с изначальными показателями как в группе СД, так и в группе без него.

Таблица 2. Результаты КАГ в обследованных группах пациентов через 12 месяцев после первичного острого коронарного события [таблица составлена авторами] / Results of coronary angiography in the examined groups of patients 12 months after the primary acute coronary event [table compiled by the authors]

Группы обследованных		Показатель, абс. (%)			
	Вид стента	Отсутствие значимых стенозов, абс. (%)	Рестеноз внутри стента, абс. (%)	Стеноз другой локализации, абс. (%)	Баллы по шкале SYNTAX, (M ± m)
Общая группа (n = 198)	ГС (n = 106)	13 (12,3)	80 (75,5)	13 (12,3)	35,2 ± 8,9
	ГСУП (n = 92)	41 (44,6) <sup>°</sup>	39 (42,4) <sup>°</sup>	12 (13,0)	28,5 ± 6,7
Группа 1 (n = 97)	ГС (n = 53)	11 (20,8)	36 (67,9)	6 (11,3)	33,5 ± 4,9
	ГСУП (n = 44)	24 (54,5) <sup>°</sup>	16 (36,4) <sup>°</sup>	4 (9,1)	25,7 ± 5,8
Группа 2 (n = 101)	ГС (n = 53)	2 (3,8) <sup>*</sup>	44 (83,0) <sup>*</sup>	7 (13,2)	38,7 ± 5,4 <sup>*</sup>
	ГСУП (n = 48)	17 (35,4) <sup>°*</sup>	23 (47,9) <sup>°*</sup>	8 (16,7) <sup>*</sup>	31,2 ± 5,1 <sup>*</sup>

Примечания. <sup>°</sup> Достоверное отличие по сравнению с ГС внутри группы ( $p < 0,05$ ); <sup>\*</sup> достоверное отличие по сравнению с группой 1 с соответствующим видом стента ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Сывороточные уровни эндокана, ФРТ и СРБ в обследованных группах пациентов через 12 месяцев после первичного острого коронарного события в зависимости от наличия рестеноза внутри стента [таблица составлена авторами] / Serum levels of endocan, FRT and CRP in the examined groups of patients 12 months after the primary acute coronary event depending on the presence of in-stent restenosis [table compiled by the authors]

Группы обследованных			Показатель (M ± m)		
	Вид стента		Эндокан, нг/мл	ФРТ, пг/мл	СРБ, мг/л
Общая группа (n = 198)	ГС	С рестенозом (n = 80)	24,1 ± 3,9*	284,1 ± 13,8*	8,5 ± 0,5*
		Без рестеноза (n = 26)	19,4 ± 2,7	251,6 ± 12,9	7,6 ± 0,4
	ГСУП	С рестенозом (n = 39)	23,1 ± 4,1*	274,5 ± 12,4*	8,1 ± 0,7*
		Без рестеноза (n = 53)	18,1 ± 3,1	237,7 ± 10,6	7,1 ± 0,3
Группа 1 (n = 97)	ГС	С рестенозом (n = 36)	22,5 ± 4,2 <sup>1</sup>	274,1 ± 11,7 <sup>1</sup>	8,3 ± 0,4
		Без рестеноза (n = 17)	17,3 ± 2,5	234,2 ± 10,5	7,34 ± 0,5
	ГСУП	С рестенозом (n = 16)	21,0 ± 3,7 <sup>1</sup>	258,3 ± 9,79 <sup>1</sup>	8,0 ± 0,7 <sup>1</sup>
		Без рестеноза (n = 28)	16,7 ± 2,3	214,9 ± 9,6	7,2 ± 0,3
Группа 2 (n = 115)	ГС	С рестенозом (n = 44)	27,4 ± 5,8 <sup>2</sup>	311,7 ± 13,5 <sup>2</sup>	8,7 ± 0,3 <sup>2</sup>
		Без рестеноза (n = 9)	23,6 ± 3,5	274,6 ± 12,1	7,9 ± 0,5
	ГСУП	С рестенозом (n = 23)	25,2 ± 4,3 <sup>2</sup>	291,7 ± 12,6 <sup>2</sup>	8,1 ± 0,4 <sup>2</sup>
		Без рестеноза (n = 25)	20,1 ± 3,3	251,6 ± 11,1	7,3 ± 0,3
Группа контроля (n=20)			14,2 ± 1,6	152,2 ± 5,7	0,2 ± 0,02

Примечания. Полуужирный — достоверное отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); <sup>\*</sup> достоверное отличие от общей группы с рестенозом ( $p < 0,05$ ); <sup>1</sup> достоверное отличие от первой группы с рестенозом (при ГС и ГСУП) ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> достоверное отличие от второй группы с рестенозом (при ГС и ГСУП) ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа оказалось, что у больных без СД уровни эндокана при поступлении положительно коррелировали с риском рестеноза при использовании как ГС, так и ГСУП ( $r = 0,65$  и  $r = 0,72$  соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). У больных СД риски развития внутривенного рестеноза и гемодинамически значимых стенозов других локализаций коррелировали с уровнями гликированного гемоглобина при поступлении по поводу первичного события ( $r = 0,63$  и  $r = 0,84$  соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). В группе больных без СД риск развития рестеноза прямо коррелировал с уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ). Каких-либо корреляций изучавшихся показателей с полом и возрастом пациентов выявлено не было ни в общей когорте, ни в группах обследованных.

Полученные данные об уровнях эндокана, ФРТ и СРБ и их динамике в обследованных группах пациентов свидетельствуют о том, что СД ассоциируется с хроническим латентным воспалением, а также гиперактивацией пролиферативных процессов в сосудистой стенке, что является состоянием, predisposing к прогрессированию атеросклеротического процесса в целом, так и к развитию рестеноза после стентирования коронарных артерий.

Также было показано, что после установки ГС по сравнению с ГСУП воспалительные и пролиферативные процессы более выражены. Данный факт соответствует результатам анализа исходов через 12 месяцев после первичного ЧКВ, показавшего значительно более высокую частоту развития рестенозов в месте имплантации ГС по сравнению с имплантацией ГСУП. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с развившимся рестенозом нарастали в динамике (через 12 месяцев после ЧКВ) уровни эндокана и ФРТ, являющихся маркерами повреждения эндотелия и повышения интенсивности пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Тот факт, что базисные уровни этих показателей у данной категории пациентов не отличались от таковых у больных без развития рестеноза, свидетельствует о том, что само по себе развитие рестеноза сопровождается потенцированием выработки таких пропролиферативных медиаторов, как эндокан и ФРТ.

Таким образом, развитие рестенозов КА после ЧКВ тесно связано с процессами системного низкоинтенсивного воспаления и повышением активности процессов пролиферации в сосудистой стенке. При этом, с одной стороны, изначальная интенсификация этих процессов, как, возможно, обусловленная конституционально (генетически), так и самим СД, потенцирует развитие рестеноза; с другой стороны, формирование рестеноза сопряжено с повышением выработки пропролиферативных и протромбогенных факторов, каковыми, в частности, являются изучавшиеся в настоящем исследовании эндокан и ФРТ.

При сравнительном анализе комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный эпизод ОКС и обнаружение при повторном обследовании стенозов КА, требовавших инвазивного вмешательства, оказалось, что указанная точка достоверно чаще имела место в группе СД по сравнению с группой без него (70,8% и 52,0%;  $p < 0,05$ ). При анализе комбинированной конечной точки в виде повторного эпизода ОКС, обусловленного тромбозом внутри стента, и рестеноза внутри стента было выявлено достоверное превалирование данной конечной точки при использовании ГС по сравнению с ГСУП (63,4% и 37,3%;  $p < 0,05$ ).

Что касается дальнейшей тактики ведения обследованных пациентов, то у 54 (27,3%) из них по результатам КАГ не было необходимости в проведении реваскуляризации: 35 (36,1%) пациентов из группы 1 и 19 (18,8%) — из группы 2. Из 144 больных, нуждавшихся по результатам КАГ в инвазивной реваскуляризации миокарда, в 22 (15,3%) случаях было принято решение о необходимости аорто(маммаро)-коронарного шунтирования: 7 (11,3%) из группы 1 и 15 (18,3%) из группы 2, а еще в 122 (84,7%) случаях: 55 (88,7%) из группы 1 и 67 (81,7%) из группы 2 — о проведении ЧКВ двух возможных видов: стентирования коронарных артерий с установкой стентов с лекарственным покрытием или баллонной ангиопластики с использованием покрытых лекарством баллонов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что СД оказывает существенное влияние на течение заболевания у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и подвергшихся экстренному ЧКВ, которое заключается в ухудшении течения как госпитального периода (более высокая госпитальная летальность и большая частота развития инфаркта миокарда с зубцом Q), так и последующих 12 месяцев (достоверно более высокая общая смертность и достоверно большая частота комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторный эпизод ОКС и выявление при повторном обследовании стенозов КА, потребовавших инвазивного вмешательства). Что касается частоты рестенозов внутри стента, они также достоверно чаще возникали у пациентов с СД по сравнению с группой без него.

Учитывая сывороточные уровни эндокана, ФРТ и СРБ и их динамику в течение периода наблюдения во взаимосвязи с клиническими и ангиографическими данными, можно констатировать, что как прогрессирование атеросклеротического процесса в целом, так и развитие рестеноза после стентирования КА у пациентов с СД в значительной степени обусловлены хроническим латентным воспалением и гиперактивацией пролиферативных процессов в сосудистой стенке, характерными для данного заболевания.

Кроме того, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что использование ГСУП при экстренном ЧКВ по поводу ОКС приводит к значительному снижению риска развития рестенозов КА в течение 12 месяцев после первичного события по сравнению с использованием ГС независимо от наличия или отсутствия СД у пациента. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages. The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE.

#### Литература/References

1. Poznyak A., Grechko A. V., Poggio P., Myasoedova V. A., Alfieri V., Orekhov A. N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (5): 1835. DOI: 10.3390/ijms21051835. PMID: 32155866; PMCID: PMC7084712.
2. Zhao N., Yu X., Zhu X., Song Y., Gao F., Yu B., Qu A. Diabetes Mellitus to Accelerated Atherosclerosis: Shared Cellular and Molecular Mechanisms in Glucose and Lipid Metabolism. *J Cardiovasc Transl Res.* 2024; 17 (1): 133-152. DOI: 10.1007/s12265-023-10470-x. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38091232.

3. Кокожева М. А., Куценко В. А., Марданов Б. У., Ахундова Х. Р., Мамедов М. Н. Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (5): 3338. Kokozheva M. A., Kutsenko V. A., Mardanov B. U., Akhundova Kh. R., Mamedov M. N. Complex analysis of clinical and instrumental parameters of coronary blood flow in patients with acute forms of coronary heart disease against the background of type 2 diabetes mellitus. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2023; 22 (5): 3338. (In Russ.)
4. Sun X., Zhang C., Ma Y., He Y., Zhang X., Wu J. Association between diabetes mellitus and primary restenosis following endovascular treatment: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovascular Diabetology. 2024; 23: 132.
5. Abubakar M., Javed I., Rasool H. F., Raza S., Basavaraju D., Abdullah R. M., Ahmed F., Salim S. S., Faraz M. A., Hassan K. M., Hajjaj M. Advancements in Percutaneous Coronary Intervention Techniques: A Comprehensive Literature Review of Mixed Studies and Practice Guidelines. Cureus. 2023; 15 (7): e41311. DOI: 10.7759/cureus.41311. PMID: 37539426; PMCID: PMC10395399.
6. Li Y., Liu Y., Liu S., et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. Sig Transduct Target Ther. 2023; 8: 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>.
7. Jakubiak G. K., Pawlas N., Cieřlar G., Stanek A. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18: 11970. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211970>.
8. Leite A. R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J. S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. Angiology. 2020; 71 (5): 397-410. DOI: 10.1177/0003319720903586.
9. Chen J., Jiang L., Yu X. H., Hu M., Zhang Y. K., Liu X., et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2022; 5 (8): 798699. DOI: 10.3389/fcvm.2021.798699.
10. Shen S., Wang F., Fernandez A., Hu W. Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications. Diabetes & Vascular Disease Research. 2020; 1-11
11. Osman I., Dong K., Kang X., et al. YAP1/TEAD1 Upregulate Platelet-derived Growth Factor Receptor Beta to Promote Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointima Formation. J Mol Cell Cardiol. 2021; 156: 20-32.

## Сведения об авторах:

**Аль-Сулами Альтагер Рагеб**, аспирант кафедры внутренней медицины № 1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; [xlighton@gmail.com](mailto:xlighton@gmail.com)

**Ушаков Алексей Витальевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; [ushakovav88@mail.ru](mailto:ushakovav88@mail.ru)

**Зиядинов Актем Салединович**, ассистент кафедры хирургии № 2, врач-клиницист, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; [ahtem@mail.ru](mailto:ahtem@mail.ru)

**Крисанов Виктор Александрович**, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, врач-клиницист, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; [va\\_krisanov@mail.ru](mailto:va_krisanov@mail.ru)

**Воронин Георгий Юрьевич**, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, врач-клиницист, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; [selikon4eg@mail.ru](mailto:selikon4eg@mail.ru)

## Information about the authors:

**Altager R. Al-Sulami**, PhD student of the Department of Internal Medicine No. 1, Order of the Red Banner of Labor S. I. Georgievsky Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; [xlighton@gmail.com](mailto:xlighton@gmail.com)

**Alexei V. Ushakov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Order of the Red Banner of Labor S. I. Georgievsky Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; [ushakovav88@mail.ru](mailto:ushakovav88@mail.ru)

**Ahtem S. Ziadinov**, Assistant of the Department of Surgery No. 2, clinician, Order of the Red Banner of Labor S. I. Georgievsky Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; [ahtem@mail.ru](mailto:ahtem@mail.ru)

**Viktor A. Krisanov**, doctor in X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, clinician, Order of the Red Banner of Labor S. I. Georgievsky Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; [va\\_krisanov@mail.ru](mailto:va_krisanov@mail.ru)

**Georgiy Yu. Voronin**, doctor in X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, clinician, Order of the Red Banner of Labor S. I. Georgievsky Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; [selikon4eg@mail.ru](mailto:selikon4eg@mail.ru)

Поступила/Received 02.12.2024

Поступила после рецензирования/Revised 10.01.2025

Принята в печать/Accepted 14.01.2025



# Особенности микробиома желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19

Е. Н. Лазарева<sup>1</sup>

В. В. Малеев<sup>2</sup>

Ж. Б. Понежева<sup>3</sup> ✉

Н. С. Швачкина<sup>4</sup>

Н. А. Цветкова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [elniklazareva@yandex.ru](mailto:elniklazareva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6081-1740>

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [maleev@mail.ru](mailto:maleev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>4</sup> Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, [natalya.13.01.12@yandex.ru](mailto:natalya.13.01.12@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0009-5163-2861>

<sup>5</sup> Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, [TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru](mailto:TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru)

## Резюме

**Введение.** Для COVID-19 характерна мультиморбидность с поражением не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Клинические симптомы заболевания объединены в гастроинтестинальный синдром, регистрируемый в 30–79% случаев. При этом начало болезни может сопровождаться диареей у 50% пациентов и как сочетаться с катаральными явлениями со стороны носоглотки, так и предшествовать им.

**Цель работы.** Оценить особенности микробиоты кишечника у больных COVID-19, в том числе при поражении желудочно-кишечного тракта.

**Материалы и методы.** У 85 больных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» оценили количественный состав микробиоты кишечника по числу копий микроорганизмов, выявленных методом полимеразной цепной реакции с применением тест-системы ЭНТЕРОФЛОР.

**Результаты.** Исследование структурного состава микробиома кишечника показало, что у пациентов с диареей наблюдается статистически значимое превышение числа копий *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* и *Bifidobacterium breve* на фоне снижения *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium catenulatum*. Из представителей грамотрицательных комменсалов активность проявляли *Butyricimonas* spp. Среди условно-патогенной и патогенной флоры отмечали возрастание числа копий *Enterobacteriaceae* преимущественно у больных с диареей. У них же чаще идентифицировали штаммы *Staphylococcus aureus* с геном резистентности *mecA* и *Clostridium difficile* с генами *cdtA* и *cdtB*. Была установлена прямая корреляционная связь между *C. difficile* и *Butyricimonas* spp., а также обратная — между *B. catenulatum* и *C. difficile cdtA* и *cdtB* и между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus mecA*.

**Заключение.** Среди комменсалов наблюдается уменьшение грамположительных в пользу грамотрицательных микроорганизмов. Снижение *B. adolescentis* и полное отсутствие *B. bifidum* и *B. catenulatum* у больных COVID-19 с диареей указывает на формирование воспалительных процессов в кишечнике. Переход на аэробный метаболизм позволяет *Enterobacteriaceae* получать конкурентное преимущество по отношению к полезным облигатным анаэробам с ростом штаммов, содержащих гены резистентности.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, COVID-19, диарея, комменсалы, ген резистентности

**Для цитирования:** Лазарева Е. Н., Малеев В. В., Понежева Ж. Б., Швачкина Н. С., Цветкова Н. А. Особенности микробиома желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 51–57. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.008>

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

# Features of the microbiome of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19

Elena N. Lazareva<sup>1</sup>

Viktor V. Maleev<sup>2</sup>

Zhanna B. Ponezheva<sup>3</sup> ✉

Natalya S. Shvachkina<sup>4</sup>

Natalya A. Tsvetkova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [elniklazareva@yandex.ru](mailto:elniklazareva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6081-1740>

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [maleev@mail.ru](mailto:maleev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>4</sup> Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, [natalya.13.01.12@yandex.ru](mailto:natalya.13.01.12@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0009-5163-2861>

<sup>5</sup> Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, [TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru](mailto:TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru)

## Abstract

**Background.** COVID-19 is characterised by multimorbidity with involvement of not only respiratory organs, but also cardiovascular, urinary and nervous systems and gastrointestinal tract. Clinical symptoms of the disease are united in the gastrointestinal syndrome, registered in 30-79% of cases. The onset of the disease may be accompanied by diarrhoea in 50% of patients and may be combined with or preceded by nasopharyngeal catarrhal symptoms.

**Objective.** To evaluate the features of the intestinal microbiota in patients with COVID-19, including those affected by the gastrointestinal tract.

**Materials and methods.** In 85 patients diagnosed with a new coronavirus infection, the quantitative composition of the intestinal microbiota was assessed by the number of copies of microorganisms detected by PCR using the ENTEROFLORE test system.

**Results.** A study of the structural composition of the intestinal microbiome has shown that patients with diarrhea have a statistically significant excess of copies of *B. longum* subsp. *infantis*, *Bif. longum* subsp. *longum* and *B. breve* against the background of a decrease in *Bifidobacterium* spp., *B. adolescentis*, *B. bifidum* and *B. senulatum*. Of the representatives of gram-negative commensals, *Butyricimonas* spp. was active. Among the opportunistic and pathogenic flora, an increase in the number of copies of *Enterobacteriaceae* was noted, mainly in patients with diarrhea. They also more often identified *S. aureus* strains with *mecA* and *C. difficile* with resistance genes *cdtA* and *cdtB*. A direct correlation was established between *C. difficile* and *Butyricimonas* spp., as well as an inverse correlation between *B. catenulatum* and *C. difficile cdtA* and *cdtB*, and between *Bifidobacterium* spp. and *S. aureus mecA*.

**Conclusion.** There is a decrease in gram-positive microorganisms among the commensals in favor of gram-negative microorganisms. Reduction of *B. adolescentis* and complete absence of *B. bifidum* and *B. catenulatum* in COVID-19 patients with diarrhea indicate the formation of inflammatory processes in the intestine. The transition to aerobic metabolism allows *Enterobacteriaceae* to compete with beneficial obligate anaerobes, with the growth of strains containing resistance genes.

**Keywords:** intestinal microbiota, COVID-19, diarrhea, commensals, resistance gene

**For citation:** Lazareva E. N., Maleev V. V., Ponezheva Zh. B., Shvachkina N. S., Tsvetkova N. A. Features of the microbiome of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19. Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 51-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) уже вошла в историю, но вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать во всех странах, сохраняя за собой приоритет среди группы ОРВИ. Это обусловлено его способностью к генетическим мутациям с повышением инвазивности и формированием так называемых вирусных резервуаров среди лиц с иммунодефицитом [1, 2].

Для COVID-19 характерна множественная заболеваемость с поражением не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Клинические симптомы заболевания объединены в гастроинтестинальный синдром, регистрируемый в 30-79% случаев [3, 4]. При этом начало

болезни может сопровождаться диареей у 50% пациентов и как сочетаться с катаральными явлениями со стороны носоглотки, так и предшествовать им [3, 5].

В настоящее время патогенез поражения ЖКТ при COVID-19 заключается во взаимодействии с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые в большей степени экспрессируются в слизистой оболочке желудка и кишечника, чем в эпителии дыхательных путей [6]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать энтероциты и размножаться в них, разрушая плотные соединения между клетками без развития некрозов с формированием ниш (так называемый синдром дырявой кишки), которые инвазируются представителями условно-патогенной флоры микробиома [7].

По данным литературы SARS-CoV-2 обнаруживается в образцах фекалий примерно у 50% инфицированных пациентов [8]. Некоторые исследователи считают, что повреждение кишечника и повышение проницаемости можно рассматривать как триггер гипертонического воспаления и формирования вторичных бактериальных септических осложнений за счет дислокации кишечной флоры. При этом длительную персистенцию вируса в кишечнике связывают с развитием long-COVID, постковидного синдрома и системного воспаления, аналогичного по патогенезу мультисистемному воспалительному синдрому у детей [9, 10].

В ходе многих клинических наблюдений было отмечено, что у пациентов с COVID-19 состав кишечной микробиоты изменялся в сторону увеличения доли

условно-патогенных микроорганизмов с сокращением представителей комменсальной группы и повышением уровня факторов патогенности [11, 12]. Кроме того, известно, что, влияя на экспрессию АПФ2, SARS-CoV-2 приводит к стойкому нарушению микробной экологии кишечника [13, 14]. Также было отмечено, что подобные изменения в микробиоте формировались независимо от применения антибиотиков и элиминации SARS-CoV-2 из организма. Курсы пробиотиков не оказывали существенного влияния на течение болезни и активность биомаркеров воспаления при сокращении продолжительности диареи [15, 16].

Учитывая существование на сегодняшний день теории двунаправленной связи между микрофлорой кишечника и легкими через лимфатическую систему, возможна миграция бактерий и их метаболитов, которые могут выступать как этиологический фактор острого респираторного дистресс-синдрома, воспаления легких, системного воспаления [17].

Таким образом, исходя из вышеизложенных литературных данных не исключено, что состояние микробиома у больных НКИ может влиять как на течение, так и исходы болезни. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о нарушении микробиоты кишечника при COVID-19, в том числе у пациентов с диареей.

Целью данного исследования было оценить особенности микробиоты кишечника у больных COVID-19, в том числе при поражении ЖКТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделений ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» Москвы проводили клинко-лабораторное наблюдение за 85 больными с диагнозом НКИ COVID-19, с верификацией возбудителя в 100% случаев методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носоглотки (тест-системами «АмплиСенс® Cov-Bat-FL», производитель ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Наблюдаемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия диареи, сопоставимые по возрасту, полу, срокам поступления в стационар и тяжести течения болезни. В основную I группу были включены 49 пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированных на  $5,1 \pm 0,8$  дня болезни с жалобами на лихорадку, слабость и диарею. Средний возраст наблюдаемых I группы составлял  $61,8 \pm 0,7$  года, из них 48,6% мужчин. Во II группу (сравнения)

вошли 36 больных со среднетяжелым течением COVID-19 без диареи в возрасте  $63,7 \pm 0,9$  года, среди которых было 44,4% мужчин. Пациенты были госпитализированы на  $4,9 \pm 0,7$  дня болезни с жалобами на фебрильную лихорадку, выраженную слабость, боль в горле и за грудиной, одышку.

Все пациенты были включены в группу наблюдения на основании общности клинко-эпидемиологических и лабораторных данных, подтверждающих этиологию НКИ, которая протекала в среднетяжелой форме, при наличии информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования являлась декомпенсированная коморбидная патология (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, терминальная стадия онкологического заболевания и т. д.), определяющая тяжесть состояния и требующая терапии в условиях реанимационного отделения с негативным прогнозом течения COVID-19, а также отказ пациента от участия в исследовании. Помощь госпитализированным пациентам с COVID-19 оказывали в соответствии с актуальной версией «Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения НКИ» Минздрава России. Наблюдаемым пациентам помимо общеклинических методов обследования определяли количественный состав по числу копий микроорганизмов методом ПЦР в лаборатории ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора с применением тест-системы ЭНТЕРОФЛОР.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критериев Тьюки (при условии равенства дисперсий) и Геймса — Хауэлла (при неравных дисперсиях). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризую-

щая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных I группы в 58,6% случаев начало болезни было связано с появлением диареи на фоне лихорадки, тогда как в 43,2% случаев данный симптом проявлялся в более поздние сроки (5-11-й день болезни), и только у 29,7% пациентов он был связан с приемом антибиотиков. Диарея представляла собой многократную экскрецию патологического стула, консистенция которого по Бристольской шкале изменялась от рыхлой комковатой (27,1%) до водянистой (73,0%), а в 27% случаев не превышала частоту до трех раз в первые сутки болезни. У 10,8% больных COVID-19 диарея сопровождалась тошнотой и рвотой до 3 раз в сутки, при этом катаральные проявления отмечали в единичных случаях (рис. 1).

Сравнительный анализ в группах сравнения выявлял статистически значимое преобладание субфебрильной лихорадки, одышки и катарального синдрома при отсутствии тошноты, рвоты, диареи у пациентов II группы. Стул у больных был регулярный, оформленный, и только у одного пациента регистрировали трехдневный запор.

Анализ соотношения между основными представителями микробиоты у наблюдаемых пациентов не выявил статистически значимых отличий по основным ее компонентам. Комменсалы сохраняли преимущество над условно-патогенной бактериальной флорой: в I группе — 66% и 28%, а во II группе — 65% и 30% соответственно, также не было выявлено различий и в отношении представителей рода *Candida* (6% и 5% соответственно). В то же время, исследуя структурный состав комменсалов микробиоты кишечника (рис. 2), мы обратили внимание на то, что в зависимости от развития диареи в группах прослеживались значимые изменения среди некоторых представителей микробиоты.

Так, в обеих группах отмечали статистически значимое снижение копий *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, в сравнении с референтным интервалом ( $p = 0,025$  и  $p = 0,024$ ), а частота выявления копий *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* и *B. longum* subsp. *infantis* в группе пациентов с диареей была выше в 1,9 раза по сравнению со значениями во II группе ( $p = 0,024$  и  $p = 0,034$ ). При этом количество *B. longum* subsp. *longum*





Рис. 1. Сравнительный анализ клинических симптомов у больных COVID-19 [предоставлено авторами] / Comparative analysis of clinical symptoms in COVID-19 patients [provided by the authors]

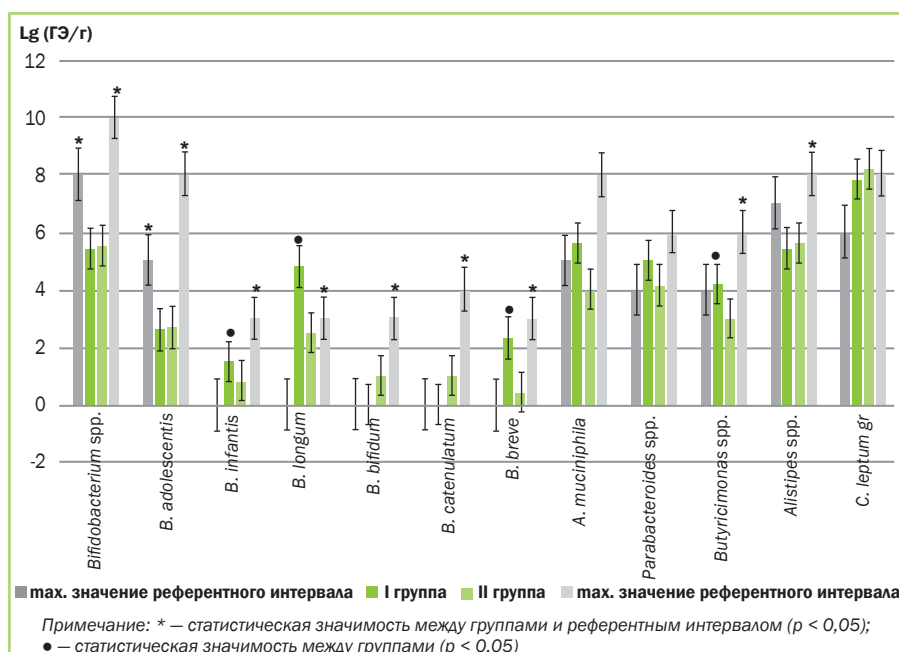


Рис. 2. Количественный состав микробиоты у пациентов при COVID-19 в зависимости от диареи [предоставлено авторами] / Quantitative composition of microbiota in COVID-19 patients depending on diarrhea [provided by the authors]

было значимо ( $p = 0,028$ ) выше верхней границы референтного интервала. Аналогичные изменения в группах сравнения наблюдали и в отношении *Bifidobacterium breve* ( $p = 0,028$ ), но при этом количество копий не превышало допустимой нормы здоровых лиц. В то же время у пациентов с диареей было отмечено отсутствие представителей *B. bifidum* и *Bifidobacterium catenulatum*, а также значимое снижение их копий более чем в 4 раза от максимального предела референтного интервала у пациентов II группы.

Среди представителей грамотрицательных комменсалов не было выявлено статистически значимых изменений

между группами кроме *Butyricimonas* spp., которые являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, таких как масляная. В группе пациентов с диареей количество выявленных копий достигало нижнего уровня референтного интервала, но при этом статистически значимо, в 1,7 раза, превышало показатели пациентов с COVID-19 без диареи ( $4,18 \pm 0,4$  ГЭ/г и  $2,5 \pm 0,3$  ГЭ/г соответственно).

У наблюдаемых больных среди условно-патогенной и патогенной флоры микробиома выявляли статистически значимые изменения по количеству *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens* (рис. 3). Было отмечено, что у паци-

ентов с диареей при COVID-19 статистически значимо нарастал уровень *Enterobacteriaceae*  $7,6 \pm 0,8$  ГЭ/г по сравнению с показателями пациентов II группы ( $p = 0,046$ ). Количество копий генома *Staphylococcus aureus* в группах было распределено равномерно, но при этом идентифицировали штаммы, содержащие ген резистентности *mecA*. Указанные штаммы способствуют формированию устойчивости возбудителя к метициллину и другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Они выявлялись у 32,7% пациентов в первой группе и 16,7% — во второй. При этом в I группе только у 29,7% больных наличие *mecA* можно было связать с приемом антибиотиков. Отсутствие статистически значимой разницы между группами в количественном определении *mecA* дает основания предполагать иммуносупрессивное действие вируса SARS-CoV-2 на микробиом, которое способствует формированию условно-патогенной флоры с генами резистентности.

В ходе исследования также были установлены статистически значимые изменения количественного состава *C. perfringens* между группами сравнения в пользу больных с диареей при  $p = 0,035$ . Выделение *C. difficile* с носительством генов *cdtA* и *cdtB* у наблюдаемых больных указывало на высокий риск развития псевдомембранозного колита при COVID-19.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим в качестве примера клинический случай. Больная П., 65 лет, поступила в отделение с жалобами на лихорадку, сухой кашель, одышку. По данным компьютерной томографии поражение легких доходило до 25%, при этом показатель  $SpO_2$  составил 96%. В первые сутки госпитализации в материале из носоглотки пациентки был верифицирован геном вируса SARS-CoV-2. До назначения противовирусной терапии исследовали кал для оценки состояния кишечной микрофлоры, обнаружена *C. difficile* с носительством генов *cdtA* и *cdtB* на фоне идентификации генома SARS-CoV-2 из кала в ПЦР. У пациентки не отмечался дискомфорт со стороны ЖКТ за период данной госпитализации.

После проведенного курса противовирусной терапии фавипиравиром и антибактериальной — левофлоксацином в курсовой дозе 7000 мг при парентеральном введении больная была выписана из стационара на 14-й день болезни в удовлетворительном состоянии с отрицательными результатами исследования мазка из носоглотки на SARS-CoV-2

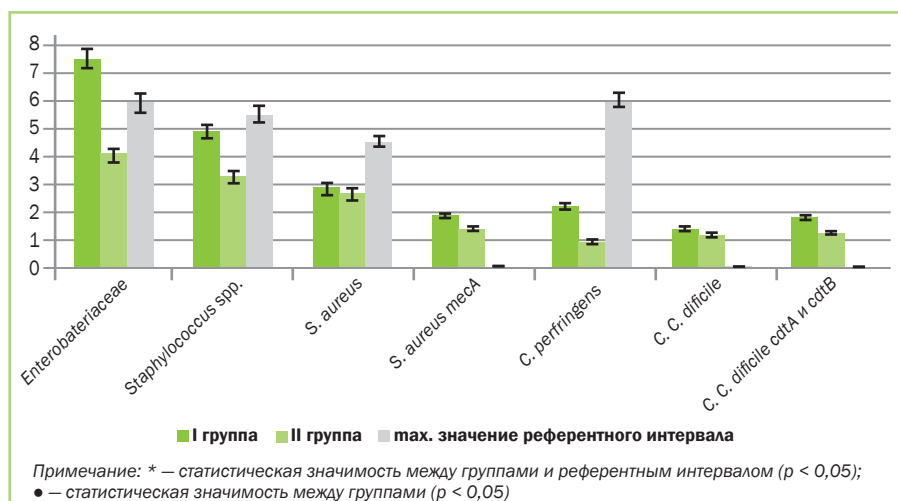


Рис. 3. Количественный состав условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в микробиоте пациентов при COVID-19 в зависимости от диареи [предоставлено авторами] / Quantitative composition of opportunistic and pathogenic microorganisms in the microbiota of COVID-19 patients depending on diarrhea [provided by the authors]

количественного состава микробиоты под воздействием различных инфекционных возбудителей [18]. Однако пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в этот вопрос. Все больше фактических данных свидетельствуют о взаимодействии между SARS-CoV-2 и кишечным микробиомом, изменения которого могут способствовать формированию симптомов поражения ЖКТ, регистрируемых в более чем 70% случаев [3-5]. В ходе настоящего исследования этот синдром был установлен у 57,6% больных НКИ в виде тошноты, рвоты, диареи.

Анализ процентного соотношения основных групп микробиома не выявил статистически значимых изменений в этой биосистеме кишечника у наблюдаемых больных. Однако исследование структурного состава микробиоты при COVID-19 показало двукратное превышение количества *B. longum* subsp. *infantis* и *Bif. longum* subsp. *longum* у пациентов с диареей, что можно расценить как ответ микробиома на внедрение SARS-CoV-2 и высокую вероятность повреждающего влияния вируса на эпителиальный барьер кишечника.

По данным литературы *B. longum* subsp. *longum* контролирует активность врожденных и адаптивных иммунных реакций кишечника [19]. Учитывая защитную роль этого комменсала, статистически значимое повышение его копий у пациентов с диареей в нашем исследовании можно расценить как противодействие микробиома формированию воспалительных процессов в кишечнике.

*B. longum* subsp. *infantis* являются основными представителями микробиома кишечника у детей до года. В дальнейшем их численность сокращается до нулевых значений в зрелом возрасте [20]. Имеются сведения об их участии в метаболизме

и при отсутствии диарейного симптома. На пятые сутки после выписки в результате погрешности в диете у больной появились боли в животе, однократная рвота, жидкий зловонный стул до 5 раз в сутки, повысилась температура тела до 38 °C. Она вновь была госпитализирована с диагнозом «кишечная инфекция», которую дифференцировали с антибиотикоассоциированным колитом. В подтверждение последнего были получены положительные результаты на определение токсинов А и В *Clostridium difficile*, по поводу чего больная получила ванкомицин энтерально в курсовой дозе 7000 мг и была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Приведенный клинический пример показывает, что у больных с COVID-19

формируется риск развития псевдомембранозного колита за счет носительства генов *cdtA* и *cdtB*, копии которых на 33,3% чаще встречались у больных с диареей. При этом была установлена прямая корреляционная связь между *C. difficile* и *Butyrivibrio* spp. ( $r_{xy} = 0,564$ ,  $p < 0,001$ ) и обратная — между *B. catenulatum* и *C. difficile cdtA* и *cdtB* ( $r_{xy} = -0,394$ ,  $p < 0,05$ ) и между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus mecA* ( $r_{xy} = -0,473$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования раскрыли важную роль микробиоты кишечника в поддержании здоровья человека и обеспечении колонизационной резистентности к бактериальным кишечным инфекциям, а также изменение

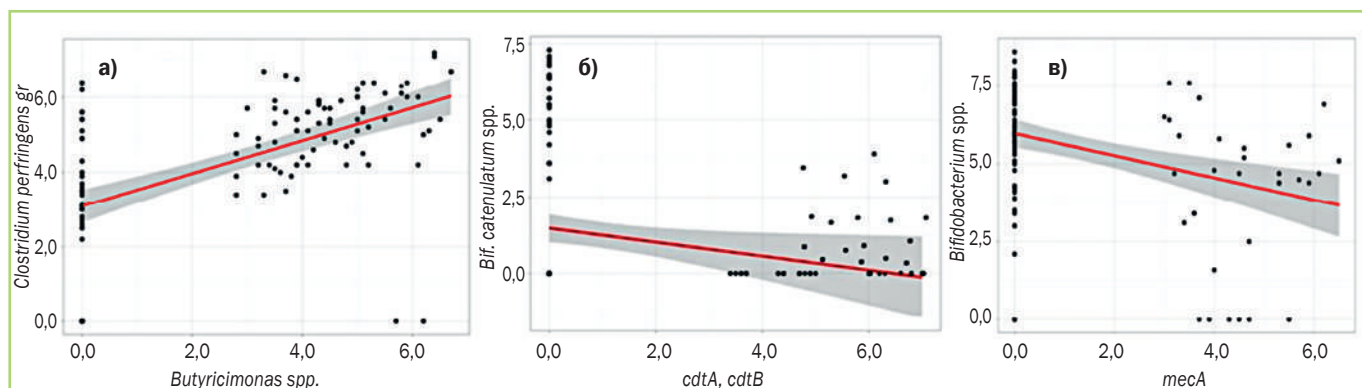


Рис. 4. График регрессии, характеризующий зависимость между комменсалами и представителями патогенов в микробиоме ЖКТ [предоставлено авторами] / Regression graph characterizing the relationship between commensals and representatives of pathogens in the gastrointestinal microbiome [provided by the authors]

олигосахаридов [21]. Важно отметить, что в 37,5% случаев у больных I группы выявление копий *B. longum* subsp. *infantis* ассоциировалось с гипергликемией, при этом не обнаруживалась корреляционная зависимость.

По данным литературы *B. breve* способен вырабатывать внеклеточные полимерные вещества (EPS), предотвращающие созревание дендритных клеток и активацию антиген-специфичных CD4+ Т-клеточных реакций [22]. Значимое преимущество *B. breve* у пациентов при COVID-19 с диареей позволяет рассматривать данный факт как компенсаторный механизм в ответ на снижение других видов бифидобактерий. В то же время нельзя исключить и прогрессирование воспалительных процессов в кишечнике ввиду доказанной способности *B. breve* снижать уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-γ и повышать экспрессию ИЛ-10 в терминальной части подвздошной кишки [23].

В пользу того, что при COVID-19 в кишечнике формируются воспалительные реакции, свидетельствует статистически значимое снижение *B. adolescentis* по сравнению со значениями референтного интервала, а также полное отсутствие копий *B. bifidum* и *B. catenulatum* при наличии диареи. Известно, что уменьшение численности *B. adolescentis* в микробиоме связано с развитием воспалительных заболеваний кишечника, аналогичных синдрому раздраженного кишечника, целиакии, муковисцидозу, инфекции, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [24].

Установленная при COVID-19 обратная корреляционная взаимосвязь между *B. catenulatum* и *C. difficile* *cdtA* и *cdtB* ( $r_{xy} = -0,394$ ,  $p < 0,05$ ) в группе пациентов с диареей в нашем исследовании подтверждает высокую вероятность зависимости развития диареи от нарушений в микробиоме при дисбалансе комменсалов в пользу патогенов. Увеличение количества *Butyricimonas* spp. при COVID-19 при диарее может способствовать формированию локальной иммуносупрессии [25].

Преобладание среди условно-патогенной флоры *Enterobacteriaceae* у больных COVID-19 с диареей можно связать со способностью энтероцитов при воспалении переключаться с β-окисления жирных кислот в митохондриях на анаэробный гликолиз [26, 27]. Нельзя исключить, что изменения условий обитания способствовали обнаружению штаммов *S. aureus* *mecA* при отсутствии количественного превосходства золотистого стафилококка у пациентов с COVID-19, а также необходимо учитывать и малочисленность больных, при-

нимавших антибактериальные препараты. В пользу того, что при COVID-19 создаются условия для формирования генов резистентности, свидетельствует и выявленная обратная корреляционная зависимость между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus* *mecA*.

Повышение уровня *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile* с факторами патогенности *cdtA* и *cdtB* у пациентов с диареей можно рассматривать как вторичный этап сосуществования микробиома в условиях уменьшения количества бактерий, ферментирующих первичные желчные кислоты во вторичные, которые, как известно, способствуют сдерживанию активности клостридий [28]. Однако выявление факторов патогенности указывает на потенциальный риск развития псевдомембранозного колита и локальной иммуносупрессии у больных COVID-19 [29]. Обратная связь между *B. catenulatum* и *C. difficile* *cdtA* и *cdtB* дает основание предполагать, что в условиях изменения качественного состава грамположительных комменсалов с истощением их функциональной активности функцию защиты микробиома на себя берут грамотрицательные комменсалы, в частности *Butyricimonas*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности изменения состояния микробиоты у больных COVID-19 обусловлены не столько различием в соотношении между основными группами, сколько микробиологическим дисбалансом в каждой группе. Среди комменсалов наблюдается уменьшение грамположительных в пользу грамотрицательных микроорганизмов, контролирующих функционал эпителия кишечника, что рассматривается как компенсаторный механизм микробиома в ответ на внедрение вируса. Однако снижение *B. adolescentis* и полное отсутствие *B. bifidum* и *B. catenulatum* у больных COVID-19 с диареей указывают на формирование воспалительных процессов в кишечнике. Переход на аэробный метаболизм позволяет *Enterobacteriaceae* конкурировать с полезными облигатными анаэробами, при этом происходит рост штаммов, содержащих гены резистентности. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Лазарева Е. Н., Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Концепция и дизайн исследования — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Написание текста — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Сбор и обработка материала — Швачкина Н. С., Цветкова Н. А.

Обзор литературы — Швачкина Н. С., Лазарева Е. Н.

Анализ материала — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Редактирование — Лазарева Е. Н., Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Lazareva E. N., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Study concept and design — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Text development — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Collection and processing of material — Shvachkina N. S., Tsvetkova N. A.

Literature review — Shvachkina N. S., Lazareva E. N.

Material analysis — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Editing — Lazareva E. N., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Approval of the final version of the article — Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

## Литература/References

1. Borges V., Isidro J., Cunha M., et al. Long-Term Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *mSphere*. 2021; 25: 6 (4): e0024421. DOI: 10.1128/mSphere.00244-21.
2. Ghafari M., Hall M., Golubchik T., et al. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance stud. *Nature*. 2024; 626 (8001): 1094-1101. DOI: 10.1038/s41586-024-07029-4.
3. D'Amico F., Baumgart D. C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (8): 1663-1672. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8.
4. Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии. *Лечащий Врач*. 2022; (5-6): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014.
5. Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy. *Lechaschi Vrach*. 2022; (5-6): 77-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.014>.
6. Ong J., Young B. E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020; 69: 1144-1145. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051.
7. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (23): 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
8. Guo Y., Luo R., Wang Y., et al. SARS-CoV-2 induced intestinal responses with a biomimetic human gut-on-chip. *Sci Bull (Beijing)*. 2021; 66: 783-793. DOI: 10.1016/j.scib.2020.11.015.



8. Zhang J., Wang S., Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 680–682. DOI: 10.1002/jmv.25742.
9. Huang Y., Mao K., Chen X., et al. SIP-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science.* 2018; 359: 114–119.
10. Kılıç A. O., Akın F., Yazar A., et al. Zonulin and claudin-5 levels in multisystem inflammatory syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. *J Paediatr Child Health.* 2022. DOI: 10.1111/jpc.16033.
11. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159: 944–955. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
12. Espín E., Yang C., Shannon C. P., et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine.* 2023; 91: 104552. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104552.
13. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012; 487: 477–481. DOI: 10.1038/nature11228.
14. Viana S. D., Nunes S., Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities-role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2020; 62: 101123. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101123.
15. Reuben R. C., Beugnon R., Jurburg S. D. COVID-19 alters human microbiomes: a meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 2 (13): 1211348. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1211348.
16. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023; 15 (3): 460–468. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5.
17. Ding S., Liang T. J. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology.* 2020; 159: 53–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.052.
18. Li J., Si H., Du H., et al. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02068-z>.
19. Li H., Stanton C., Ross R. P., et al. Exopolysaccharides Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* YS108R Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Improving the Gut Barrier and Regulating the Gut Microbiota. *J. Agric Food Chem.* 2024; 3; 72 (13): 7055–7073. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06421.
20. Бельмер С. В. Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды. *Лечащий Врач.* 2023; 1 (26): 28–33. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.005.  
*Belmer S. V. Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids. Lechaschi Vrach.* 2023; (1): 28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.1.005>.
21. Chichlowski M., Shah N., Wampler J. L., et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (B. *infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. 2020; 12 (6): 1581. DOI: 10.3390/nu12061581.
22. Hickey A., Stamou P., Udayan S., et al. *Bifidobacterium breve* Exopolysaccharide Blocks Dendritic Cell Maturation and Activation of CD4+ T Cells. *Front Microbiol.* 2021; 12: 653587. DOI: 10.3389/fmicb.2021.653587.
23. Li Q., Li Y., Qiao Q., et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* improves anti-angiogenic drugs-derived oral mucosal wound healing impairment via upregulation of interleukin-10. *Int J Oral Sci.* 2023; 15 (1): 56. DOI: 10.1038/s41368-023-00263-y.
24. Leser T., Baker A. *Bifidobacterium adolescentis* – a beneficial microbe. *Benef microbes.* 2023; 14 (6): 525–551. DOI: 10.1163/18762891-20230030.
25. Coutzac C., Jouniaux J. M., Paci A., et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* 2020; 11: 2168. DOI: 10.1038/s41467-020-16079-x.
26. Moreira de Gouveia M. I., Bernalier-Donadille A., Jubelin G. Enterobacteriaceae in the Human Gut: Dynamics and Ecological Roles in Health and Disease. *Biology (Basel).* 2024; 13 (3): 142. DOI: 10.3390/biology13030142.
27. Bajaj J. S., Shamsaddini A., Acharya C., et al. Multiple bacterial virulence factors focused on adherence and biofilm formation associate with outcomes in cirrhosis. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1993584. DOI: 10.1080/19490976.2021.1993584.
28. Kiu R., Hall L. J. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7 (1): 141. DOI: 10.1038/s41426-018-0144-8.
29. Coutzac C., Jouniaux J. M., Paci A., et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* 2020; 11: 2168. DOI: 10.1038/s41467-020-16079-x.

#### Сведения об авторах:

**Лазарева Елена Николаевна**, д.м.н., ведущий сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; [elniklazareva@yandex.ru](mailto:elniklazareva@yandex.ru)

**Малеев Виктор Васильевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; [maleevv@mail.ru](mailto:maleevv@mail.ru)

**Понежева Жанна Бетовна**, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной

патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru)

**Швачкина Наталья Сергеевна**, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; [natalya.13.01.12@yandex.ru](mailto:natalya.13.01.12@yandex.ru)

**Цветкова Наталья Александровна**, заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; [TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru](mailto:TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru)

#### Information about the authors:

**Elena N. Lazareva**, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; [elniklazareva@yandex.ru](mailto:elniklazareva@yandex.ru)

**Viktor V. Maleev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director of Scientific Work, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; [maleevv@mail.ru](mailto:maleevv@mail.ru)

**Zhanna B. Ponezheva**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru)

**Natalya S. Shvachkina**, Infectious diseases specialist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Infectious Clinical Hospital No. 2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; [natalya.13.01.12@yandex.ru](mailto:natalya.13.01.12@yandex.ru)

**Natalya A. Tsvetkova**, Deputy Chief Physician for the Medical Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Infectious Clinical Hospital No. 2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; [TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru](mailto:TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru)

Поступила/Received 18.12.2024

Поступила после рецензирования/Revised 15.01.2025

Принята в печать/Accepted 18.01.2025

# Нейрометаболическая терапия при хронической ишемии ГОЛОВНОГО МОЗГА

Под редакцией Э. Ю. Соловьёвой<sup>1</sup>

М. В. Чиркова<sup>2</sup> ✉

В. Д. Ковалёв<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, [ellasolovieva@yandex.ru](mailto:ellasolovieva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

<sup>2</sup> Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, [mcbombaster@yandex.ru](mailto:mcbombaster@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0006-4082-8285>

## Резюме

**Введение.** 10-12 февраля 2025 г. в Москве состоялся XXI Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения». Конгресс посвящен актуальным вопросам неврологии и каждый год успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья. Созданный учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна (1928–2003), конгресс не только выполняет задачу повышения уровня знаний и профессионализма врачей, но и создает условия для плодотворных дискуссий и междисциплинарного диалога. Каждые «Вейновские чтения» — это масштабное событие, вызывающее повышенное внимание специалистов. Участники делятся собственным опытом, новейшими исследованиями, открытиями и наработками. Проводятся тематические тренинги, симпозиумы, дискуссии и клинические разборы, а также лекции экспертов.

**Результаты.** В первый день работы конгресса с лекцией «Проблемы и возможности нейрометаболической терапии» выступила Элла Юрьевна Соловьёва, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, заведующая НИЛ биомедицинских исследований в неврологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва), осветив подходы к назначению нейрометаболических препаратов в клинической практике.

**Ключевые слова:** головной мозг, ишемия, антиоксидантная терапия, ноотропная терапия, пирацетам, морфолина тиазотат, цереброваскулярная болезнь на фоне артериальной гипертензии, хроническая ишемия мозга, клинический случай, разбор клинического случая

**Для цитирования:** Соловьёва Э. Ю., Чиркова М. В., Ковалёв В. Д. Нейрометаболическая терапия при хронической ишемии головного мозга. *Лечащий Врач*. 2025; 3 (28): 58–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.009>

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

## Neurometabolic therapy in chronic cerebral ischemia

Edited by Ella Yu. Solovyeva<sup>1</sup>

Marina V. Chirkova<sup>2</sup> ✉

Vladimir D. Kovalev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [ellasolovieva@yandex.ru](mailto:ellasolovieva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

<sup>2</sup> The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [mcbombaster@yandex.ru](mailto:mcbombaster@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0006-4082-8285>

## Abstract

**Background.** On February 10-12, 2025, the XXI Interdisciplinary Congress with international participation "Vein Readings" was held in Moscow. The congress is devoted to topical issues of neurology and every year successfully brings together leading specialists and scientists from near and far abroad. Created by the students of the legendary academician Alexander Vein (1928–2003), the congress not only fulfills the task of increasing the level of knowledge and professionalism of doctors, but also creates conditions for fruitful discussions and interdisciplinary dialog. Each "Vein Readings" is a large-scale event, causing increased attention of specialists. Participants share

their own experience, the latest research, discoveries and developments. There are thematic trainings, symposia, discussions and clinical cases, as well as lectures by experts.

**Results.** On the first day of the congress Ella Yu. Solovyeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Head of the Research Laboratory of Biomedical Research in Neurology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow) gave a lecture "Problems and Opportunities of Neurometabolic Therapy", highlighting approaches to the prescription of neurometabolic drugs in clinical practice.

**Keywords:** brain, ischemia, antioxidant therapy, nootropic therapy, piracetam, morpholinium tiazotate, cerebrovascular disease on the background of arterial hypertension, chronic cerebral ischemia, clinical case, clinical case analysis

**For citation:** Solovyeva E. Yu., Chirkova M. V., Kovalev V. D. Neurometabolic therapy in chronic cerebral ischemia. *Lechaschi Vrach.* 2025; 3 (28): 58-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.009>

**Conflict of interests.** Not declared.

Особенности назначения нейрометаболических препаратов в клинической практике можно проиллюстрировать типичным примером из амбулаторной работы невролога. Пациентка в возрасте 53 лет обратилась на прием с жалобами на нестабильность артериального давления (АД) с максимальным повышением до 160/90 мм рт. ст. (адаптирована к АД 110/70 мм рт. ст., получает постоянную гипотензивную терапию); периодически возникающее головокружение, неустойчивость при ходьбе и шум в ушах; повышенную утомляемость при обычной нагрузке; периодические боли в шейном отделе позвоночника; повышенную забывчивость, трудности с концентрацией внимания, ощущение «тумана» в голове, отсутствие ясности мышления; необоснованную тревогу и беспокойство на протяжении последних 6 мес, резкие смены настроения; нарушение сна (трудности засыпания, частые пробуждения, неудовлетворенность сном).

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка в течение 10 лет страдает артериальной гипертензией (АГ) с максимальным повышением показателей АД до 180/110 мм рт. ст., антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами кальция, бета-блокаторами и мочегонными средствами получает регулярно. Тем не менее, со слов пациентки, в 2023 г. на фоне повышенного АД у нее возник острый эпизод нарушения речи с апраксией ходьбы длительностью менее 1 часа, в связи с которым больная была госпитализирована по экстренным показаниям в отделение реанимации и интенсивной терапии. Компьютерная томография головного мозга не выяви-

ла данных в пользу острого нарушения мозгового кровообращения, неврологическая симптоматика быстро регрессировала, и пациентка была выписана с диагнозом [G45.9] «Транзиторная ишемическая атака. Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) IV степени». В дальнейшем подобные эпизоды нарушений мозгового кровообращения возникали неоднократно с регрессом неврологического дефицита на фоне стабилизации АД.

Данная пациентка страдает также дорсопатией шейного отдела позвоночника (спондилоартроз); дислипидемией; язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (вне обострения); ангиосклерозом сетчатки; в 2003 г. была выполнена холецистэктомия. Деменции, когнитивных или поведенческих расстройств ни у кого из родственников не отмечалось, вредные привычки отрицает.

В неврологическом статусе наблюдается некоторая эмоциональная лабильность и фиксированность на своих ощущениях, сухожильные рефлексы D = S симметрично оживлены, дисметрия и атаксия при выполнении пяточно-коленной пробы

с двух сторон, неустойчивость в пробе Ромберга, неуверенная походка с элементами атаксии при изменении направления ходьбы. Результаты нейропсихологического тестирования: по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 23 балла (умеренные когнитивные нарушения – нарушение регуляторных, зрительно-конструктивных навыков, называния, внимания, повторения, абстрактного мышления, отсроченного воспроизведения слов), по шкале астении MFI – 80 баллов (общая астения – 16, пониженная активность – 16, снижение мотивации – 14, физическая астения – 18, психическая астения – 16), проба Шульце – 47 с (есть некоторая замедленность реакций).

Биохимический анализ крови показал повышенный уровень общего холестерина – 5,9 ммоль/л (норма – 3,08-5,18 ммоль/л) и повышенный индекс атерогенности – 6,4 (норма 0,0-4,0).

Соматический статус без особенностей, АД – 150/90 мм рт. ст. Вместе с тем пристального внимания заслуживают результаты суточного мониторингирования АД пациентки: степень ночного снижения систолического и диастолического АД составляла 5,4% и 0,8%

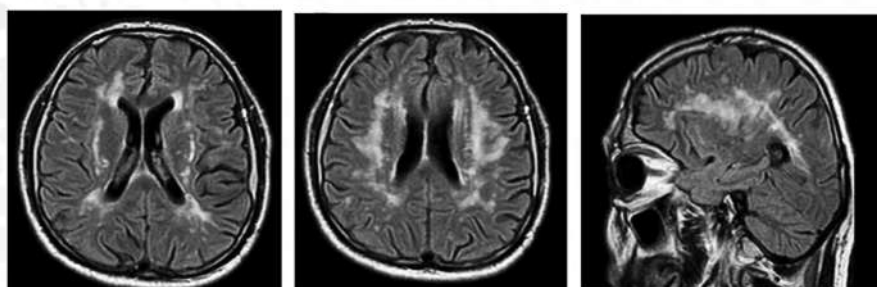


Рис. 1. МРТ ГМ пациентки в режиме T2 FLAIR [предоставлено авторами] / MRI of the patient's brain in T2 FLAIR mode [provided by the authors]



соответственно, то есть была недостаточной, пациентка относится к группе Non-Dipper. Пациенты, относящиеся к группе Non-Dipper, могут не иметь дневных высоких или нестабильных показателей АД, но находятся в группе риска по развитию острых мозговых катастроф, формированию и прогрессированию хронической недостаточности мозгового/коронарного кровообращения и развитию гипертензивной микроангиопатии, связанной с недостаточностью снижения АД в ночное время.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных артерий имеются признаки двустороннего стеноза общей и внутренней сонных артерий до 30%. Обнаруженная по данным УЗДС гипоплазия правой позвоночной артерии, в сочетании с результатами рентгенографии (фиксированная патологическая деформация шейного отдела позвоночника в виде сглаженности шейного лордоза, распространенный межпозвонковый остеохондроз в стадии хондроза, признаки спондилоартроза в сегментах С4–С6) может рассматриваться как причина вестибулоатаксий.

Данные эхокардиографии — значительная концентрическая гипертрофия левого желудочка — и магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) демонстрируют последствия ГБ пациентки.

Так, МРТ ГМ в режиме T2 FLAIR показала диффузно-очаговые изменения в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий, в подкорковых структурах, некоторые из них — с признаками кистозно-глиозной трансформации (малые глубинные инфаркты), гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества, расширенные периваскулярные пространства (рис. 1) как морфологические свидетельства последствий нарушения кровоснабжения преимущественно в сосудах малого калибра, кровоснабжающих глубинные отделы головного мозга. Наблюдаемые на МРТ патологические изменения представляют собой признаки гипертензивной микроангиопатии, или болезни малых церебральных сосудов (БМЦС).

Данная пациентка консультировалась у нейроофтальмолога, было установле-

но, что ГБ у нее проявляется в форме ангиопатии сетчатки, что тоже свидетельствует в пользу гипертензивной микроангиопатии.

По результатам консультации терапевта (у больной артериальная гипертензия 3-й степени, риск ССО IV степени, хроническая сердечная недостаточность II A стадии, функциональный класс III, гиперлипидемия, метаболический синдром, хроническая болезнь почек С2, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии) пациентке назначено лечение: периндоприл (10 мг) + индапамид (2,2 мг); амлодипин (5 мг); бисопролол (5 мг); розувастатин (10 мг); метформин (1000 мг).

Невролог установил пациентке диагноз [I67.8]: «Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга II стадии, субкомпенсация. Синдром умеренных когнитивных нарушений по подкорковому типу. Астенический синдром. Вестибулоатаксий синдром», добавив к лечению препарат Тиоцетам® (пирацетам + морфолина тиозат) — по 5 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на таблетированную форму (по 2 таб-летки 3 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 30 дней).

Что касается формулировки БМЦС, это определение является не нозологической формой, а собирательным термином, объединяющим различные патологические состояния и механизмы, приводящие к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга. Термин широко используется для описания клинических, радиологических или патологических явлений, приписываемых болезни мелких перфорирующих артерий и артериол, венул и капилляров, которые обеспечивают кровоснабжение глубоких структур головного мозга.

БМЦС — основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии, под которой понимается хронически протекающее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций. Поэтому, согласно действующей в России МКБ-10, данной пациентке ставится диагноз хронической ишемии головного мозга, подразумевая, что речь идет о цереброваскулярной болезни на фоне АГ, что проявляется хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Что касается лечения в подобных случаях, широко распространенных в клинической практике неврологов, то, поскольку в настоящее время клинические рекомендации (КР) по лечению хронической ишемии головного мозга отсутствуют, обсуждая нейрометаболическую терапию, врач может обращаться к КР по старческой астении и по когнитивным расстройствам у лиц пожилого и старческого возраста. Однако данная пациентка не пожилого, а среднего возраста, и, поскольку у нее была транзиторная ишемическая атака, в данном случае можно пользоваться КР по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке, одобренными Минздравом России в 2024 г. Согласно им, пациентке, помимо уже назначенного лечения, нужна лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций.

По данным отечественных и зарубежных рандомизированных клинических исследований (РКИ), сегодня накоплен положительный опыт применения ряда препаратов с метаболическим действием, что позволяет рассматривать их как перспективные в отношении улучшения функционального исхода заболевания. К данной группе препаратов относятся хорошо известные цитиколин, холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, полипептиды коры головного мозга скота, депротеинизированный гемодериват крови телят и др. Следует иметь в виду, что КР каждые шесть месяцев предполагают изменения и дополнения.

В настоящее время одним из перспективных направлений нейроцитопротективной терапии может стать так называемая узловая (hub-therapy), или наднозологическая, фармакотерапия. Ее идея состоит в том, что через влияние на узлы взаимодействия (hub) различных патогенетических факторов можно корригировать нейромедиаторные системы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач. При гипоксически-ишемическом каскаде препараты, характеризующиеся антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротективным эффектом, могут рассматриваться как кандидаты для узловой, или наднозологической, фармакотерапии [1].

Таблица 1. Клиническая эффективность нейропротекторов [2] / Clinical efficacy of neuroprotective agents [2]

Препарат	Механизм действия	Результат	Ограничения	Перспективы
NA-1 (неринетид)	Предотвращает присоединение PDS-95 к NMDAR, тем самым подавляя чрезмерный приток $\text{Ca}^{2+}$ и выработку оксида азота	Уменьшение зоны инфаркта через 24 часа у пациентов без тромболизиса	У пациентов, получавших тромболитическую терапию, не было выявлено улучшений	В ходе продолжающегося РКИ изучается эффективность применения у пациентов без тромболизиса (ESCAPE-NEXT)
Сователтид	Антагонист рецептора эндотелина В. Улучшает дифференцировку нейрогенных клеток-предшественников (Neurogenic Progenitor Cells) и биогенез в митохондриях и ишемическом мозге	Рандомизированное контролируемое исследование III фазы выявило улучшение неврологического исхода через 90 дней после лечения (NCT04046484)	В исследовании участвовало всего 40 человек	Для подтверждения результатов нужны более масштабные РКИ
НУК	Регулирует калликреин-кининовую систему	Метаанализ 18 РКИ показал, что НУК в сочетании с rt-PA значительно улучшил неврологическое восстановление и качество жизни пациентов, перенесших инсульт	Небольшой размер выборки и методологические недостатки исследований. Только в двух работах проанализирован уровень смертности в течение периода наблюдения	Для изучения безопасности препарата необходимы дополнительные исследования, особенно те, в которых будет проанализирован уровень смертности
Миноциклин	Антибиотический препарат из группы тетрациклинов, мощный ингибитор активации микроглии, подавляющий выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов	Несколько РКИ выявили нейропротекторный эффект, о котором свидетельствовало улучшение трехмесячной функциональной независимости, индекса Бартела и оценки по шкале NIHSS	Несколько РКИ имели небольшие размеры выборки и были недостаточно мощными. Сочетание с магнием не показало четких результатов	Ведутся дополнительные клинические испытания с использованием миноциклина как отдельно, так и в сочетании с магнием для расширения клинических данных (NCT05512910; NCT05032781)
Neu2000	Направлен на предотвращение повреждений, вызванных рецепторами NMDA и свободными радикалами	Проведена фаза II РКИ с участием 208 пациентов с инсультом, которым была выполнена эндоваскулярная реперфузия. Результаты показали тенденцию к улучшению показателей по модифицированной шкале Рэнкина через 12 нед после начала инсульта, но существенной разницы не было	На сегодняшний день в ходе РКИ не было выявлено значимого нейропротекторного эффекта	В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы для выяснения эффективности применения препарата у пациентов с острым ишемическим инсультом и эндоваскулярной тромбэктомией (RODIN)
Эдаравон	Поглотитель свободных радикалов, который, как было показано, регулирует апо-птоз, активацию микроглии и долгосрочное нейровоспаление, а также проявляет антиоксидантную активность	Метаанализ 19 РКИ выявил улучшение неврологических результатов и снижение смертности. Комбинация эдаравона и дексборнеола оказалась даже более эффективной	Большинство исследований эдаравона проводилось в Азии, в частности, в Японии	Проводятся дальнейшие исследования для проверки эффективности эдаравона как отдельно, так и в сочетании с дексборнеолом (NCT05024526; NCT05032781)

Поиск нейрцитопротекторов сосредоточен на модели острого инфаркта мозга, поскольку создание модели хронической ишемии мозга представляет собой большую сложность ввиду большого количества этиологических факторов заболевания, которые нужно было бы рассматривать в такой экспериментальной и клинической модели. В случае же острого инфаркта мозга и его гипоксически-ишемического повреждения очевидно, что требуется лечение нейровоспаления, апоптоза, митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, а также нарушения

целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Клиническая эффективность различных нейропротекторов, изучаемых в настоящее время в мире, представлена в табл. 1 [2].

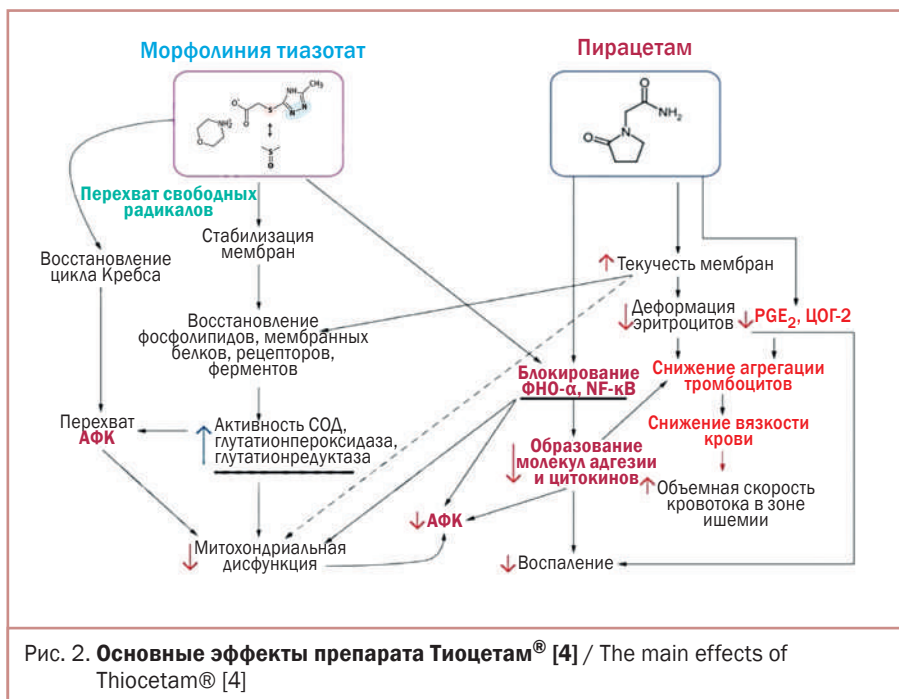
Особая роль в современных зарубежных исследованиях отводится антиоксидантной терапии, поскольку были получены экспериментальные данные, что именно окислительный стресс вносит значительный вклад в нарушение ГЭБ [3]. Вследствие нарушений плотных контактов в сосудистой эндотелии ГЭБ возникает вазогенный отек, который

приводит к внеклеточному накоплению жидкости и экстравазации потенциально нейротоксичных сывороточных белков. Использование антиоксидантов, способных ингибировать перекисное окисление и продукцию свободных радикалов, является важной стратегией в защите мозга [3].

Препаратов антиоксидантного ряда не так много в нашей клинической практике. При выборе лекарственного средства, обладающего антиоксидантным действием, нужно учитывать, что не существует универсального соединения, блокирующего все пути

Таблица 2. **Схемы применения препарата Тиоцетам®** [предоставлено авторами] / Schemes for the use of Thiocetam® [provided by the authors]

Показания	Способы введения		
	Внутривенно	Внутримышечно	Перорально
Хроническая ишемия головного мозга Восстановительный период ишемического инсульта Диабетическая энцефалопатия	По 20-30 мл в 100-150 мл раствора натрия хлорида (0,9%) капельно 1 раз в сутки Курс лечения — 2 недели с переходом на таблетированную форму	По 5 мл 1 раз в сутки Курс лечения — 10 дней с переходом на таблетированную форму	По 2 таблетки 3 раза в сутки за 30 мин до еды Курс лечения — 30-45 дней Курс может быть продлен по показаниям до 3-4 месяцев



окислительную систему, особенно супероксиддисмутазу, тормозит свободно-радикальные процессы в тканях мозга при ишемии;

- гемореологическое — улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизирует и уменьшает зоны некроза и ишемии;

- метаболическое — повышает интенсивность работы метаболического шунта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях.

Пирацетам в составе препарата снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, подавляет процессы воспаления, а морфолина тиазотат выступает в роли перехватчика АФК (рис. 2) [4]. Антигипоксанта́нный/энерготропный эффект морфолина тиазотата вместе с его антиоксидантным/цитопротекторным эффектом в сочетании с действием пирацетама и дает тот самый искомый «коктейль», в поисках которого находится в настоящее время российская и зарубежная фармакология.

Схемы применения препарата Тиоцетам® и показания к его назначению представлены в табл. 2.

Исследование 2014 года применения препарата Тиоцетам® при ведении пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга (ХИМ), в котором приняли участие 50 пациентов с достоверным диагнозом «хроническая ишемия головного мозга I-II стадии», показало, что динамика астенических и эмоциональных симптомов, а также субъективных клинических проявлений по ВАШ и показателей качества жизни пациентов по шкале EQ5D свидетельствует о выраженной эффективности применения этого лекарственного препарата [5].

генерации активных форм кислорода (АФК) и способного обрывать все виды реакций перекисного окисления липидов. Поскольку гипоксия и связанный с ней гипоэроз клеток, а также интенсификация процессов свободно-радикального окисления всегда сопровождают ишемию мозга, предотвращение образования АФК антигипоксантами обычно эффективнее ее лечения (нейтрализации образовавшихся радикалов антиоксидантами). Таким образом, наиболее рационально при гипоксически-ишемических процессах использовать антиоксидант/антигипоксант.

Для лечения инсульта перспективно применение схемы лечения с одновременным использованием нескольких лекарственных препаратов. В будущем оптимальная терапия может быть достигнута путем комбинирования нейропротективных агентов с допол-

нительными механизмами, причем начинать их применение необходимо как можно раньше, возможно, уже бригадами скорой помощи, в виде своего рода «коктейля для инсульта».

Примером уже существующего мультимодального комплексного препарата для нейрометаболической терапии служит Тиоцетам<sup>®</sup>, представляющий собой комбинацию пирацетама и морфолина тиазотата. Это цереброактивное средство, проявляющее ноотропные, противоишемические и антиоксидантные свойства. Препарат оказывает целый ряд действий:

- антигипоксанта́ное – ускоряет утилизацию глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления;

- антиоксидантное – тормозит пути образования АФК за счет выраженных восстановительных свойств тиоловой группы морфолина тиазотата, реактивирует ферментативную анти-



Пероральный прием препарата Тиоцетам® и пирацетама эффективен в лечении умеренных когнитивных нарушений и астенического синдрома у больных с ХИМ. Тиоцетам® превосходит по эффективности пирацетам в лечении астенических проявлений ХИМ, что объясняется его полимодальным антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противоишемическим, антиаритмическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным, гепато-, кардио- и нейропротективным действием. Тиоцетам® хорошо переносится пациентами и положительно оценивается врачами амбулаторной сети, позволяя достигать более выраженных положительных результатов в лечении пациентов с сочетанной патологией [4].

Возвращаясь к приведенному в начале клиническому примеру, применение препарата Тиоцетам® в лечении данной больной позволило назначением одного препарата решить проблему и ноотропной, и антиоксидантной терапии, по результатам которой пациентка отметила значительное улучшение состояния. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Концепция статьи — Соловьёва Э. Ю.

Написание текста — Соловьёва Э. Ю., Чиркова М. В., Ковалёв В. Д.

Утверждение окончательного варианта статьи — Соловьёва Э. Ю.

#### Contribution of authors:

Concept of the article — Solovyeva E. Yu.

Text development — Solovyeva E. Yu., Chirkova M. V., Kovalev V. D.

Approval of the final version of the article — Solovyeva E. Yu.

#### Литература/References

1. Недогода С. В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 57-61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208.
2. Nedogoda S. V. Meldonium as a supranosological drug. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 57-61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208 (In Russ.)

2. Haupt M., Gerner S. T., Bähr M., Doeppner T. R. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (5): 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334.

3. Jeffrey J. L., et al. The role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption during ischemic stroke: Antioxidants in clinical trials. *Biochemical Pharmacology*. 2024; 228: 116186. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116186.

4. Соловьёва Э. Ю., Чеканов А. В., Баранова О. А., Амелина И. П. Лечение когнитивных и астенических расстройств сосудистого генеза. От пирацетама к Тиоцетаму. *Нервные болезни*. 2021; 1: 48-58. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-12845.

5. Solovyeva E. Yu. V., Baranova O. A., Amelina I. P. Treatment of cognitive and asthenic disorders of vascular genesis. From piracetam to thioacetam. *Nervnye bolezni*. 2021; 1: 48-58. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-12845. (In Russ.)

5. Бойко А. Н. и др. Новые подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга. *Врач*. 2014; 12: 54-59.
- Boyko A. N., et al. New approaches to the management of patients with moderate cognitive disorders in chronic cerebral ischemia. *Vrach*. 2014; 12: 54-59. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Соловьёва Элла Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, заведующая научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия,

117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [ellasolovieva@yandex.ru](mailto:ellasolovieva@yandex.ru)

**Чиркова Марина Витальевна**, редактор журнала «Лечащий Врач»; Россия, 123056, Москва, а/я 82; [mar@osp.ru](mailto:mar@osp.ru)

**Ковалёв Владимир Денисович**, Институт материнства и детства, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [mcbombaster@yandex.ru](mailto:mcbombaster@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Ella Yu. Solovyeva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Head of the Department of Neurology, Head of the Research Laboratory of Biomedical Research in Neurology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; [ellasolovieva@yandex.ru](mailto:ellasolovieva@yandex.ru)

**Marina V. Chirkova**, editor of *The Lechaschy Vrach journal*; a/z 82 Moscow, 123056, Russia; [mar@osp.ru](mailto:mar@osp.ru)











**Vladimir D. Kovalev**, Institute of Institute of Maternity and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; [mcbombaster@yandex.ru](mailto:mcbombaster@yandex.ru)

Поступила/Received 12.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 19.02.2025

Принята в печать/Accepted 21.02.2025

## КАЛЕНДАРЬ ЗНАЧИМЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Название мероприятия	Дата проведения / Формат	Место проведения	Ссылка на мероприятие
XXIV Всероссийская Школа ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Прогресс в ревматологии: смена парадигм»	20-22 марта Очный	г. Москва, ул. Русаковская, дом 24, отель Holiday Inn Сокольники	 <a href="https://rheumatolog.su/science/calendar/register/190/">https://rheumatolog.su/science/calendar/register/190/</a>
XVII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»	24-26 марта Очный	г. Москва, Площадь Евразии, 2, гостиница «Рэдиссон Славянская»	 <a href="https://congress-infection.ru/">https://congress-infection.ru/</a>
XI Ежегодный Конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием	28-29 марта Очный	г. Москва, ул. Кожевническая, д. 4, гостиница «Glenver Garden»	 <a href="https://hnonco-congress.ru/">https://hnonco-congress.ru/</a>
XXI Московский городской съезд эндокринологов «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ – 2025»	28-30 марта Очный	г. Москва, Раменский бульвар, д. 1, Кластер «Ломоносов», Инновационный научно-технологический центр МГУ «Воробьевы горы»	 <a href="http://endo.moscow/">http://endo.moscow/</a>
III Евразийский неврологический конгресс	28 марта Очный	г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 2, Конгресс-холл «Торатау»	 <a href="https://eurasia-neuro.ru/">https://eurasia-neuro.ru/</a>
XXXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»	14-17 апреля Гибридный	г. Москва, Тверская улица, 3	 <a href="https://chelovekilekarstvo.ru/">https://chelovekilekarstvo.ru/</a>
18-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология» и XI Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России	23-24 апреля Очный	г. Астрахань, Кремлевская ул., 4, «Азимут Сити Отель Астрахань»	 <a href="https://congress.rohmine.org/">https://congress.rohmine.org/</a>
X Юбилейная Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VIII Научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика»	26 апреля Очный	г. Москва, ул. Б. Якиманка, д. 24, гостиница «Президент-Отель»	 <a href="https://chazov-congress.ru/">https://chazov-congress.ru/</a>
VII Черноморский конгресс по пластической хирургии и косметологии	28-29 апреля Очный	г. Геленджик, ул. Мира, 23	 <a href="https://blackseacongress.ru/">https://blackseacongress.ru/</a>
Конференция «ПОКОЛЕНИЕ ВНЕ ВОЗРАСТА. Превентивная медицина, биохакинг, нутрициология — технологии будущего»	28-29 мая Очный	г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, конгресс-центр Сеченовского университета	 <a href="https://zdravmodel.ru/pocolenie">https://zdravmodel.ru/pocolenie</a>