

# Лечащий Врач

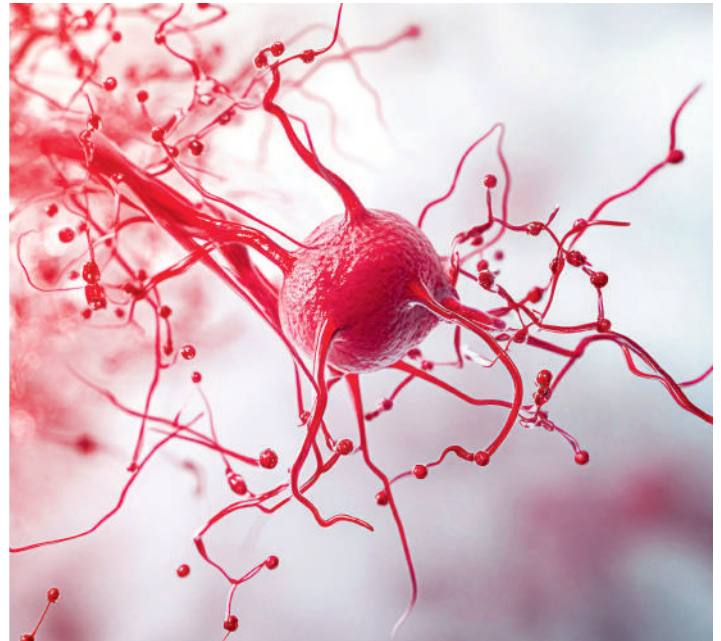
Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 28 № 4 2025



## АЛЛЕРГОЛОГИЯ



## НЕВРОЛОГИЯ

• Фармакотерапия аллергических заболеваний в общеврачебной практике

• Болезнь Галлервордена — Шпатца • Стероидная терапия пациентов с внутричерепной гипертензией при опухолях головного мозга • Интерлейкин-6 в сыворотке крови и ликворе у больных менингитом • Неврит лицевого нерва как осложнение острого гнойного среднего отита • Методика оценки сексуальной функции у мужчин • Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Краснодаре

### Страничка педиатра

• Оценка адекватности вскармливания у грудных детей • Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением • Гельминто-протозойные инвазии у детей первого года жизни

### Актуальная тема

• НПВП в периоперационном периоде хирургии катаракты  
• Особенности противовирусного иммунитета пожилых пациентов • Применение неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной ТЭЛА • Диагностика аутоиммунного гастрита у лиц с различным статусом инфицирования *Helicobacter pylori* • Бессонница и микробиота

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 № 4 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 — 10.04.2025 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 № 4 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 — 10.04.2025

**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. Аполухин**, 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. Нефодова**, 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 естественных 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. Шатахин**, 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 Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

**Editorial board**

**RUSSIA**

**M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

**O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

**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)

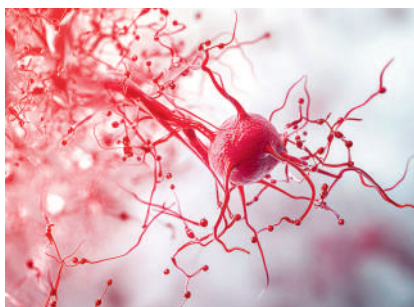


# Лечащий Врач

**Medical Journal**
**ТОМ 28 № 4 2025**

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

**Новости**
**News**
**Аллергология**
**Allergology**

**Неврология**
**Neurology**


**8 Достижения, события, факты**

**8 Achievements, developments, facts**

**9 Патогенетическое обоснование фармакотерапии аллергических заболеваний в общей врачебной практике/ Д. С. Суханов, М. М. Горюнова, Ю. С. Алексеева**

**9 Pathogenetic rationale for pharmacotherapy of allergic diseases in general medical practice/ D. S. Sukhanov, M. M. Goryunova, Yu. S. Alexeeva**

**16 Болезнь Галлервордена — Шпатца. Клиническое наблюдение/ Л. Б. Новикова, К. М. Зюльцле, А. П. Акопян**

**16 Hallerworden — Spatz disease: clinical observation/ L. B. Novikova, K. M. Ziultsle, A. P. Akopyan**

**22 Стероидная терапия пациентов с внутричерепной гипертензией при первичных опухолях и метастатическом поражении головного мозга (обзор литературы)/ Е. С. Введенская, А. М. Мольков**

**22 Steroid therapy in patients with intracranial hypertension from primary brain tumors and brain metastases/ E. S. Vvedenskaya, A. M. Molkov**

**29 Сравнительная характеристика значений интерлейкина-6 в сыворотке крови и ликворе у больных серозным и гнойным менингитом/ Я. С. Ульянова, П. Д. Урусова, В. В. Проворова, Э. Ф. Аглетдинов, С. Л. Рыжикова, О. В. Мельникова, Е. И. Краснова, Т. А. Колпакова**

**29 Comparative characteristics of serum and cerebrospinal interleukin-6 values in patients with serous and purulent meningitis/ Ya. S. Ulyanova, P. D. Urusova, V. V. Provorova, E. F. Agletdinov, S. L. Ryzhikova, O. V. Melnikova, E. I. Krasnova, T. A. Kolpakova**

**36 Острый гнойный средний отит: особенности развития осложнений в виде неврита лицевого нерва/ З. Н. Ловпаче, С. М. Чудопал, Э. С. Улимбашева, Т. М. Алиев**

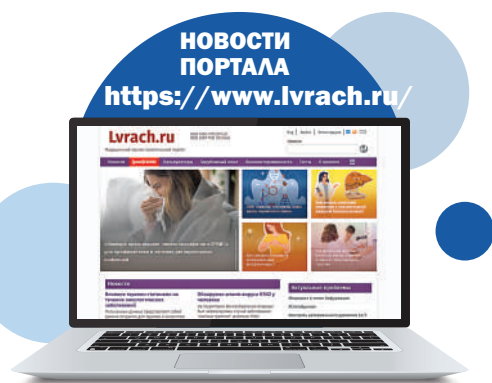
**36 Acute purulent otitis media: features of development of complications in the form of neuritis of the facial nerve/ Z. N. Lovpache, S. M. Chudopal, E. S. Ulimbasheva, T. M. Aliev**

**42 Модифицированная методика оценки сексуальной функции у мужчин/ М. И. Ягубов, И. Ю. Кан, Н. В. Добаева, И. Р. Айриянц**

**42 A modified method for assessing sexual function in men/ M. I. Yagubov, I. Yu. Kan, N. V. Dobayeva, I. R. Ayriyants**

Страничка педиатра Pediatrician's page	49 Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в г. Краснодаре/ Е. Ю. Ефименко
	49 Epidemiological analysis of Parkinson's disease in Krasnodar/ E. Yu. Efimenko
	54 Оценка адекватности вскармливания у грудных детей и особенности введения докорма/ А. Ф. Киосов
	54 Assessment of the adequacy of breastfeeding in infants and the features of the introduction of complementary feeding/ A. F. Kiosov
Актуальная тема Topical theme	59 Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением/ И. Л. Никитина, И. А. Кельмансон, Н. И. Вторникова, Е. Ю. Васильева
	59 Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys/ I. L. Nikitina, I. A. Kelmanson, N. I. Vtornikova, E. Yu. Vasilyeva
	70 Гельминто-протозойные инвазии у детей первого года жизни: возрастные аспекты. Анализ работы 2012-2021 гг./ Р. С. Аракельян, В. А. Синьков, Е. А. Стрелова, Д. Г. Абакумова, О. В. Айрумянц
	70 Helminthiasis-protozoal infestations of children under 1 year of age: age-related aspects. Analysis of the work of 2012-2021/ R. S. Arakelyan, V. A. Sinkov, E. A. Strelova, D. G. Abakumova, O. V. Airumyants
	76 Нестероидные противовоспалительные средства в периоперационном периоде хирургии катаракты/ И. А. Левашов, Д. Б. Городецкий
	76 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative period of cataract surgery/ I. A. Levashov, D. B. Gorodetskiy
	80 Особенности противовирусного иммунитета пожилых пациентов/ И. В. Маннанова, Л. О. Понежева, А. Н. Турапова, Ж. Б. Понежева
	80 Special features of antiviral immunity in elderly patients/ I. V. Mannanova, L. O. Ponezheva, A. N. Turapova, Zh. B. Ponezheva
	86 Клинический опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациента с генетически детерминированной тромбофилией/ Г. Д. Азизова, А. В. Дубова, Н. А. Трофимов, Е. Г. Романов, Г. Р. Салахова
	86 Clinical case of the non-immunogenic recombinant staphylokinase usage in the treatment of massive pulmonary embolism in patient with genetically determined thrombophilia/ G. D. Azizova, A. V. Dubova, N. A. Trofimov, E. G. Romanov, G. R. Salakhova
92 Диагностика аутоиммунного гастрита у лиц с различным статусом инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> : система поддержки принятия врачебных решений/ А. В. Губанова, М. А. Ливзан, С. И. Мозговой, Д. В. Турчанинов	
92 Diagnosis of autoimmune gastritis in patients with different status of <i>Helicobacter pylori</i> infection: a medical decision support system/ A. V. Gubanova, M. A. Livzan, S. I. Mozgovoi, D. V. Turchaninov	
99 Бессонница и микробиота: клинко-патофизиологические взаимосвязи/ В. А. Ахмедов, Т. Н. Федорова, А. С. Исаева	
99 Insomnia and microbiota: clinical and pathophysiological relationships/ V. A. Akhmedov, T. N. Fedorova, A. S. Isaeva	





### Цена прогресса

Новые технологии, которые основательно вошли в бытовую и профессиональную жизнь, сильно упрощают многие задачи. Но есть ли у этого «цена» в виде последствий для здоровья? Увеличение продолжительности времени, проведенного за экраном, связано с распространением миопии (близорукости). По прогнозам к 2050 году близорукость может быть у половины населения мира. Результаты исследования из JAMA установили, что каждый дополнительный час просмотра экрана вблизи в детстве и подростковом возрасте в течение дня повышает риск развития близорукости на 21%.

За последние десятилетия использование мобильных телефонов охватило весь мир. Результаты масштабного исследования с названием COSMOS (Cohort Study of Mobile Phone Use and Health) под эгидой ВОЗ доказали всем, у кого были сомнения, отсутствие связи между использованием мобильных телефонов и онкологическими заболеваниями головного мозга. Новая ступень технологической революции связана с развитием искусственного интеллекта. Так, Microsoft представила первого голосового ИИ-ассистента для рабочих процессов в клинической практике.



### Передовые технологии

В журнале *The Lancet Commission* опубликована обзорная работа, в которой подробно описаны 14 модифицируемых (!) факторов риска и коморбидных состояний, потенциально оказывающих влияние на риск развития или прогрессирования когнитивных расстройств.

Новое экспериментальное направление в лечении болезни Альцгеймера и других когнитивных расстройств основано на 40 Гц гамма-частотной сенсорной стимуляции (аудио, визуальная или тактильная) головного мозга, результаты представлены в журнале *PLOS Biology*. Клеточные

и молекулярные механизмы, лежащие в основе этого эффекта, все еще не изучены и остаются открытым вопросом.

Все исследования по эффективности нейропротекторной терапии при болезни Паркинсона не показали ожидаемых результатов. В связи с этим все большую роль играет ранняя диагностика — этому посвящено исследование с классификациями, позволяющими определить болезнь Паркинсона на доклинической стадии. Уже в конце прошлого года также были представлены результаты использования пропранолола для уменьшения тремора при болезни Паркинсона в покое и во время стрессовых ситуаций.

В статье из *New England Journal of Medicine* была показана возможность использования моноклональных антител против кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP). Такое лечение позволяло предотвращать мигрень.



### Плата за бессоницу

Кто сколько спит? В Новой Зеландии, лидере рейтинга по продолжительности ночного сна, спят 7,5 часов; голландцы, финны и британцы следуют за ними с 7,4 часа. Но чем дальше вниз по списку, тем тревожнее за полноценный ночной отдых: Россия здесь занимает 28-е место, мы довольствуемся всего 6,8 часа сна, при этом 48% россиян утверждают, что не высыпаются в будни. Кто же похитил наш сон? Ответ очевиден — мы сами. Гаджеты, которыми пользуются большинство из нас, напрямую сокращают продолжительность сна и снижают его качество. Доказано, что синий свет экрана снижает выработку мелатонина. А именно этот гормон переводит организм из режима активности в режим отдыха, в процессе сна стабилизируя работу эндокринной системы, поглощая свободные радикалы и повышая устойчивость к стрессам. Однако вместо того чтобы корректировать образ жизни и откладывать гаджеты за несколько часов до сна, многие решают использовать препараты, содержащие мелатонин. Этот выбор бывает ошибочным, здесь встает вопрос не только эффективности, но и безопасности препаратов для коррекции сна, ведь их бесконтрольное использование может привести к таким побочным эффектам,

как нарушение естественных циклов сна и бодрствования. «Если проблемы со сном не исчезают за 2-3 недели, нужна консультация сомнолога. Здоровый сон — основа вашей продуктивности», — считает Михаил Полуэктов, к.м.н., заведующий отделением медицины сна УКБ № 3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, президент Российского общества сомнологов. — В случае нарушений сна лучше обратиться к современным препаратам на растительной основе. В отличие от классических седативных (например, экстракта валерианы или пустырника), которые могут вызывать дневную заторможенность, некоторые натуральные средства (например, Гомеострес) работают точно: способствуют снижению гипервозбудимости нервной системы, не нарушая структуру сна».



### ХБП — вызов для здравоохранения

По статистике, хроническая болезнь почек (ХБП) есть у каждого десятого жителя Земли, при этом 9 из 10 больных ХБП не знают о наличии у них диагноза. Об этом и не только шла речь на информационно-научном мероприятии компании AstraZeneca «Азбука здоровья», приуроченном к прошедшему дню почки. Среди основных факторов риска развития ХБП сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение. Постоянное высокое артериальное давление приводит к повреждению кровеносных сосудов в почках, а поврежденный орган не может поддерживать баланс электролитов, жидкости и гормонов, которые влияют на давление. В итоге плохо контролируемое артериальное давление может способствовать снижению функции почек и привести к необходимости дорогостоящего диализа. АГ — единственное социально значимое заболевание, которое не имеет льготного лекарственного обеспечения в России. При том это — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, являющееся одновременно фактором риска инфарктов миокарда и инсультов.

К сожалению, ХБП не входит в список социально значимых заболеваний и нет разработанных программ по диагностике и профилактике данного заболевания.

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

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



# Патогенетическое обоснование фармакотерапии аллергических заболеваний в общей врачебной практике

Д. С. Суханов<sup>1</sup>✉М. М. Горюнова<sup>2</sup>Ю. С. Алексеева<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 51, Санкт-Петербург, Россия, [goryunov.marina@yandex.ru](mailto:goryunov.marina@yandex.ru)

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, [julia-97alex22@yandex.ru](mailto:julia-97alex22@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>

## Резюме

**Введение.** Аллергические реакции занимают особое место среди многообразия нозологических форм, встречающихся в деятельности врача общей практики. В научном сообществе появляются все новые и новые подходы к классификации реакций иммуноопосредованной гиперчувствительности, лежащих в основе развития аллергических заболеваний. Выделение 9 реакций гиперчувствительности позволяет расширить имеющиеся представления о патогенезе аллергических заболеваний и вкладе каждого типа реакции в механизм их развития, позволяя осуществить персонализированный подход в терапии. Целью данной работы является повышение осведомленности врачей общей практики о патогенетических аспектах аллергии и подходах к оптимизации фармакотерапии для достижения лучших клинических результатов.

**Результаты.** Основными задачами терапии аллергических заболеваний являются достижение контроля над заболеванием или уменьшение выраженности его клинических проявлений, снижение частоты обострений и риска развития осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов. Стратегия лечения базируется на принципе ступенчатости — назначение необходимого объема патогенетически обоснованной фармакотерапии на основании исходной оценки тяжести заболевания с последующим переходом на ступень вниз или вверх с учетом терапевтического ответа (терапия step-down или step-up соответственно). Для достижения целей лечения используются препараты различных фармакологических групп, как улучшающие долгосрочный прогноз заболевания, так и позволяющие уменьшить выраженность его клинических симптомов без положительных отдаленных эффектов. Несмотря на различные клинические проявления наиболее частых аллергических/атопических заболеваний, составляющих atopическую триаду, они имеют универсальные патогенетические механизмы, во многом связанные с иммунным ответом второго типа. Применение противовоспалительных препаратов, из которых ведущее место продолжают занимать глюкокортикоиды, является патогенетически обоснованной базисной терапией данных заболеваний, а использование лекарственных форм (ингаляционной, топической и интраназальной), обеспечивающих максимальную концентрацию в очаге воспаления при низком уровне в системном кровотоке, дополнительно повышает эффективность, минимизируя системные побочные эффекты. В то же время часто используемые в клинической практике блокаторы H1-рецепторов гистамина имеют ограниченное применение в терапии аллергических заболеваний и назначаются больным аллергическим ринитом, а также в ряде клинических ситуаций при atopическом дерматите.

**Заключение.** В статье приведено патогенетическое обоснование терапии аллергических заболеваний на примере бронхиальной астмы и аллергического ринита на основании современных данных о типах реакций гиперчувствительности.

**Ключевые слова:** аллергия, гиперчувствительность, глюкокортикоиды, бронхиальная астма, аллергический ринит

**Для цитирования:** Суханов Д. С., Горюнова М. М., Алексеева Ю. С. Патогенетическое обоснование фармакотерапии аллергических заболеваний в общей врачебной практике. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 9–15. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.001>

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

# Pathogenetic rationale for pharmacotherapy of allergic diseases in general medical practice

Dmitriy S. Sukhanov<sup>1</sup>✉Marina M. Goryunova<sup>2</sup>Yulia S. Alexeeva<sup>3</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, [dmitriysukhanov1@mail.ru](mailto:dmitriysukhanov1@mail.ru),<https://orcid.org/0000-0003-3681-0067><sup>2</sup> City Outpatient Clinic № 51, Saint Petersburg, Russia, [goryunov.marina@yandex.ru](mailto:goryunov.marina@yandex.ru)<sup>3</sup> St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia, [julia-97alex22@yandex.ru](mailto:julia-97alex22@yandex.ru),<https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>

## Abstract

**Background.** Allergic reactions occupy a special place among the variety of nosological forms encountered in the activities of a general practitioner. In the scientific community, more and more new approaches to the classification of immune-mediated hypersensitivity reactions underlying the development of allergic diseases appear. The identification of 9 hypersensitivity reactions allows us to expand the existing understanding of the pathogenesis of allergic diseases and the contribution of each type of reaction to the mechanism of their development, allowing for a personalized approach to therapy. The aim of this work is to increase awareness of general practitioners about the pathogenetic aspects of allergy and approaches to optimizing pharmacotherapy to achieve better clinical results.

**Results.** The main goals of therapy for allergic diseases are to achieve control over the disease or reduce the severity of its clinical manifestations, reduce the frequency of exacerbations and the risk of complications, and improve the quality of life of patients. The treatment strategy adheres to the stepwise principle — the appointment of the required volume of pathogenetically substantiated pharmacotherapy based on the initial assessment of the severity of the disease, followed by a step down or up, taking into account the therapeutic response (respectively, step-down or step-up therapy). To achieve the treatment goals, drugs of various pharmacological groups are used, both improving the long-term prognosis of the disease and reducing the severity of its clinical symptoms without positive long-term effects. Despite the various clinical manifestations of the most common allergic/atopic diseases that make up the "atopic triad", they have universal pathogenetic mechanisms largely associated with the second type of immune response. The use of anti-inflammatory drugs, of which glucocorticoids continue to occupy a leading place, is a pathogenetically substantiated basic therapy for these diseases, and the use of dosage forms (inhalation, topical and intranasal), providing maximum concentration in the inflammation site with a low level in the systemic bloodstream, additionally increases the effectiveness, minimizing systemic side effects. At the same time, histamine H1-receptor blockers, often used in clinical practice, have limited application in the therapy of allergic diseases and are used in the therapy of allergic rhinitis, as well as in a number of clinical situations with atopic dermatitis.

**Conclusion.** The article presents a pathogenetic rationale for the treatment of allergic diseases using bronchial asthma and allergic rhinitis as an example, based on modern data on the types of hypersensitivity reactions.

**Keywords:** allergy, hypersensitivity, glucocorticoids, bronchial asthma, allergic rhinitis

**For citation:** Sukhanov D. S., Goryunova M. M., Alexeeva Yu. S. Pathogenetic rationale for pharmacotherapy of allergic diseases in general medical practice. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 9-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.001>

**Conflict of interests.** Not declared.

Среди многообразия нозологических форм в деятельности врача общей практики особое место занимают заболевания и состояния, в патогенезе которых ведущую роль играют аллергические реакции, единым патогенетическим механизмом которых являются реакции иммуноопосредованной гиперчувствительности в ответ на безопасные для большинства людей антигены окружающей среды, включающие пыльцу растений, пищевые продукты и лекарственные препараты. Опосредованность аллергических реакций иммунологическими механизмами, вовлекающими как гуморальное, так и клеточное звенья иммунной системы, подразумевает участие в их патогенезе всех трех типов иммунного ответа, которые реализуются через различный спектр цитокинов и эффекторных клеток [1].

Разработанная Ф. Джеллом и Р. Кумбсом в начале XX века классическая классификация реакций гиперчувствительности, предусматривающая выделение четырех ее типов, в настоящее время расширена с более детальной расшифровкой клеточно-опосредованных реакций, а также с обособленным выделением эпителиальных, метаболических тканевых механизмов и прямых реакций на воздействие химических веществ [2, 3]. Модификация классификации Европейской академи-

ей аллергологии и клинической иммунологии с выделением 9 типов реакций гиперчувствительности позволяет расширить имеющиеся представления о патогенезе аллергических заболеваний и вкладе каждого типа реакции в механизм их развития, позволяя осуществить персонализированный подход при выборе стратегии лечения пациентов.

Одним из наиболее ярких и изученных проявлений реакций гиперчувствительности является атопия (реакция I типа), связанная с IgE-сенситизацией к аллергенам окружающей среды, которая нередко расценивается как синоним диагноза «аллергическое заболевание» (АЗ). Хотя термин «атопия», основанный главным образом на клинической картине заболеваний, которая не отражает современного понимания патофизиологических механизмов, и заменен на «немедленный ответ», он продолжает широко использоваться в практической медицине и подразумевает определенные заболевания и состояния, имеющие респираторные, кожные, глазные и желудочно-кишечные симптомы, а также угрожающее жизни состояние — анафилактический шок [3, 4].

К аллергическим (атопическим) заболеваниям традиционно относят аллергическую бронхиальную астму (БА), аллергический ринит/риноконъюнктивит (АР), атопический дерматит



(АтД), что вместе составляет так называемую atopическую триаду, а также острую крапивницу и иные проявления пищевой и лекарственной аллергии. Указанная группа заболеваний занимает четвертое место среди неинфекционной патологии, ими страдает 35% мирового населения, а распространенность в РФ составляет 17,5–35% в зависимости от климатогеографической зоны [5]. Доминирующую роль среди АЗ по частоте встречаемости играют БА и АР, оказывающие негативное влияние как на качество жизни пациентов, так и на социально-экономическое благополучие общества в целом, поскольку требуют своевременной диагностики с применением эффективных методов лечения и профилактики.

Развитию реакции гиперчувствительности I типа предшествует состояние сенсибилизации, инициация которого начинается с попадания аллергена на клетки эпителия респираторного тракта, кишечника или кожи, при этом последующие клинические проявления заболевания не имеют четкой параллели с путем его проникновения в организм, затрагивая и органы удаленной локализации, в которые он доставляется системным кровотоком. Запуск иммунного ответа 2-го типа связан с врожденными лимфоидными клетками ILC2, активируемыми цитокинами, которые продуцируются клетками поверхностного эпителия и представлены интерлейкинами — ИЛ-25 и ИЛ-33, а также тимусным стромальным лимфопетином [6]. Захват и последующая презентация попадающего антигена дендритными клетками (DC) наивным (неиммунным) Т-лимфоцитам CD4+ приводит в данном случае к их дифференцировке в Th2-лимфоциты (Т-хелперы 2-го типа), что связано как с природой самого антигена, так и с костимулирующими молекулами, продуцируемыми ILC2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13) [7, 8]. Поскольку иммунный ответ 2-го типа эволюционно сформирован как средство антигельминтной защиты, клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета преимущественно ориентированы на продукцию свойственных для него цитокинов в местах потенциального проникновения паразитов, к которым относятся кожа и слизистые оболочки.

Последующая продукция Th2 2-го типа того же спектра цитокинов, которые иницируют их изначальную дифференцировку при попадании аллергена, стимулирует увеличение числа их субпопуляции, а также способствует хемотаксису эозинофилов и поддержанию хронического воспаления с ремоделированием тканей (например, стенки бронхов) в случае длительного воздействия аллергена [9]. В переключении В-лимфоцитов на синтез IgE в лимфатических узлах и лимфоидной ткани слизистых оболочек помимо Th2 2-го типа существенную роль играют и регуляторные фолликулярные Т-лимфоциты — как продуцирующие наиболее значимые для данного процесса цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-13), так и несущие необходимый костимулирующий сигнал CD40+ [10].

Продуцируемые В-лимфоцитами IgE связываются с мембранами тучных клеток и базофилов, имеющих высокоаффинный рецептор к его Fc-фрагменту, что при последующих воздействиях аллергена вызывает перекрестное сшивание данных рецепторов, способствуя тем самым активации и дегрануляции тучных клеток. В процессе дегрануляции из тучных клеток слизистых оболочек высвобождаются как ранее накопленные медиаторы, такие как гистамин, гепарин, протеазы (например, химаза и триптаза), так и вновь образующиеся, представленные продуктами каскада арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов), а также различные цитокины и хемокины. Выделившиеся медиаторы, управляя каскадом воспалительных реакций, вызывают изменения в окружающих тканях, включающие

вазодилатацию с повышением проницаемости сосудов, спазм гладкой мускулатуры, стимуляцию чувствительных нервов и повышенную продукцию слизи [11]. Следует отметить, что продуцируемый IgE дополнительно повышает уровень высокоаффинных рецепторов к его Fc-фрагменту на поверхности мембран тучных клеток, увеличивая высвобождение медиаторов при взаимодействии с аллергеном.

Активация, миграция и увеличение продолжительности жизни эозинофилов в тканях, связанные с воздействием ИЛ-5 и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, продуцируемого Th2 2-го типа, а также медиаторов тучных клеток и эотаксинов (регулирующих миграцию эозинофилов из кровеносного русла в ткани) способствуют развитию поздней фазы аллергической реакции с формированием хронического воспаления, вовлекая механизмы гиперчувствительности замедленного типа (по современной классификации — реакция типа IVb) [12]. В частности, установлено, что дегрануляция эозинофилов с высвобождением эндогенных протеаз (основной и катионный белки) и активных метаболитов кислорода приводит к дальнейшему повреждению тканей, а дополнительная продукция метаболитов арахидоновой кислоты и цитокинов способствует развитию хронического аллергического воспаления с нарушением функции защитных барьеров и ремоделированием дыхательных путей [13].

В последние годы существенное значение придается барьерной функции эпителия кожи и слизистых оболочек, роль нарушений которой может преобладать над первичным нарушением иммунной регуляции, способствуя развитию реакций гиперчувствительности и приводя впоследствии к развитию хронического воспаления при некоторых фенотипах АЗ, что рассматривается как отдельный V тип реакций гиперчувствительности [14].

Нарушения барьерных функций являются результатом различных дефектов структурных компонентов рогового слоя кожи, белков плотных межклеточных контактов, антипротеаз и бактерицидных молекул, а также ионных транспортеров. С нарушением барьерной функции связывают и повышенную активность сенсорных нервов, продуцирующих биологически активные вещества, способствующие развитию нейрогенного воспаления, в то время как недостаточное потребление клетчатки ассоциируется с нарушением кишечного барьера ввиду образования эрозий его слизистой оболочки [15, 16].

Было показано, что мутации белка филагрина, играющего роль в эпидермальном гомеостазе, предрасполагают к развитию АтД и БА, в том числе аспириновой [17–20]. Данный белок является составной частью рогового конверта эпидермиса — структуры, состоящей из перекрестно связанных белков, которая образуется под плазмолеммой кератиноцитов зернистого слоя, замещая саму плазмолемму в процессе их клеточной дифференцировки в корнеоциты. Участвуя в агрегации кератиновых промежуточных филаментов, филаггрин поддерживает целостность эпидермального барьера и обеспечивает гидратацию кожи, поэтому нарушение его процессинга оказывает негативное влияние на эпидермальный гомеостаз [21]. С аномальной дифференцировкой эпидермиса и высоким уровнем апоптоза кератиноцитов связывают и дефицит супрабина — белка, вырабатываемого эпителиальными клетками кожи [20].

Существенную роль в недостаточности барьерной функции кожи и слизистых играет и прямое воздействие факторов окружающей среды [22]. В частности, прямое воздействие аэрополлютантов, химических веществ, содержащихся в ряде товаров массового потребления (например, зубной пасте,

шампунях и моющих средствах), а также вирусов разрушает эпителиальный барьер, повышая проницаемость кожи для бактерий, токсинов и аллергенов, инициируя, вследствие активации эпителиоцитов и ILC2, или усугубляя хроническое воспаление посредством вовлечения инфламماسомных путей [23, 24]. Ведущая роль дефектов эпителиального барьера была продемонстрирована не только при Th2-опосредованной реакции, но и при не-Th2-воспалении при БА, которое не связано с T2-эндотипом заболевания [22].

Следует подчеркнуть, что выделение реакций гиперчувствительности V типа, с одной стороны, унифицирует понимание патогенеза ряда АЗ, в частности, позволяет объединить иммунологическую и барьерную гипотезы развития АтД, а также уточнить вклад различных типов реакций гиперчувствительности в формирование клинических фенотипов БА; а с другой — позволяет выделять различные эндотипы и биомаркеры при данной патологии, способствуя персонализации терапии [3, 25, 26].

Отдельного внимания заслуживают и метаболические тканевые реакции гиперчувствительности (VI тип), играющие роль в развитии поздней БА у людей с ожирением в связи с частой резистентностью к глюкокортикостероидам (ГКС), более высоким риском госпитализации и тяжелым течением [27]. При высоком индексе массы тела выявлены повышенные уровни белков острой фазы, активных метаболитов кислорода, провоспалительных цитокинов и хемокинов, не связанных с Th2-иммунным ответом, а также увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов в крови [28, 29]. Коморбидность ожирения и БА потенцирует продукцию провоспалительных медиаторов, аллергическое воспаление дыхательных путей, негативно влияя на микробиоту, способствуя избыточной активации врожденного иммунитета и ускоренному ремоделированию дыхательных путей [30].

В развитии АЗ взаимодополняющую роль играют генетические факторы с полигенным типом наследования и окружающая среда, вклад каждого из которых составляет около 50%. В частности, установлено, что при наличии атопических заболеваний у обоих родителей вероятность их возникновения у ребенка составляет 40–60%, в то время как их отсутствие у одного из родителей снижает указанный риск до 10% [1]. Об этом же свидетельствует частое сочетание АЗ друг с другом, в том числе и наличие у одного пациента всех составляющих атопической триады.

Генетическая предрасположенность реализуется посредством общих генов, экспрессия которых регулирует иммунный ответ 2-го типа, — провоспалительных цитокинов, высокоаффинного рецептора к IgE на тучных клетках, генов главного комплекса гистосовместимости [6]. В то же время ряд генетических факторов обеспечивает предрасположенность к той или иной нозологической форме. В частности, вариации генов семейства TIM, кодирующих поверхностные белки T-лимфоцитов, связаны с гиперреактивностью дыхательных путей и способствуют развитию бронхиальной обструкции даже при контакте с неспецифическими раздражителями. Маркеры митохондриальных нарушений являются предикторами тяжелого течения БА, а недостаточность альфа-1-антитрипсина связана с развитием ее обострений [31–33].

В развитии АтД, помимо генов, отвечающих за структурно-функциональную организацию кожного барьера, играют роль и гены гиперреактивности кожи, независимой от атопии, к которым относится лимфоэпителиальный ингибитор сериновых протеаз, отвечающий за процессы воспаления и десквамации эпителия [34].

Основными задачами терапии АЗ являются достижение контроля над заболеванием или уменьшение выраженности его клинических проявлений, снижение частоты обострений и риска развития осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов. Стратегия лечения основана на принципе ступенчатости — назначение необходимого объема патогенетически обоснованной фармакотерапии в соответствии с исходной оценкой тяжести заболевания с последующим переходом на ступень вниз или вверх с учетом терапевтического ответа (терапия *step-down* или *step-up* соответственно). Для достижения целей лечения используются препараты различных фармакологических групп — как улучшающих долгосрочный прогноз заболевания, так и позволяющих уменьшить выраженность его клинических симптомов без положительных отдаленных эффектов [35].

Различные лекарственные формы ГКС показаны к применению в большинстве случаев рассматриваемой патологии ввиду их выраженного противовоспалительного эффекта, включая воспаление, развивающееся в результате реакций гиперчувствительности. Их ключевой механизм действия связан с влиянием на экспрессию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, широко представленного в клетках-участниках воспаления, где изначально он находится в неактивном состоянии ввиду связи с белком-ингибитором. Под воздействием входящих активирующих сигналов при инициации аллергического воспаления NF- $\kappa$ B, отделяясь от ингибитора, повышает экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, при этом состав его транскриптного профиля различен и зависит от типа клеток [36].

Являясь липофильными молекулами, ГКС проникают через плазматическую мембрану, связываются с цитоплазматическим рецептором с последующим попаданием в ядро и взаимодействием с молекулой ДНК путем трансактивации и транскрепрессии генов [37]. В частности, установлена возможность непосредственной активации ими от 10 до 100 генов (трансактивация), включая гены противовоспалительных белков (аннексин-1, DUSP1, ИЛ-10 и ингибитор NF- $\kappa$ B), а также подавление NF- $\kappa$ B-индуцированной экспрессии генов провоспалительных цитокинов (транскрепрессия). Следует отметить, что именно транскрепрессии отводится ведущая роль в противовоспалительном эффекте ГКС, особенно посредством активации деацетилирования гистонов с последующим подавлением NF- $\kappa$ B-индуцированной транскрипции провоспалительных белков, в то время как трансактивация рассматривается как механизм развития их побочных эффектов [36, 38]. Дополнительный, хоть и существенно меньший вклад в противовоспалительную активность ГКС вносит подавление путей синтеза провоспалительных цитокинов, регулируемых митоген-активируемыми протеинкиназами, в частности продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты посредством ингибирования экспрессии генов самой циклооксигеназы [36].

Внегеномные эффекты, развивающиеся в течение нескольких минут и не требующие вмешательства в процессы транскрипции и синтеза белка, подразумевают воздействие ГКС на мембранные рецепторы с последующим влиянием на уровень внутриклеточного кальция, что проявляется расслаблением гладкой мускулатуры бронхов и потенцирует соответствующий эффект  $\beta$ 2-агонистов [39]. Кроме того, за счет блокады ими ЕМТ-каналов происходит снижение экстранейронального реаптейка катехоламинов и агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов с повышением их концентрации снаружи клеток [40].

Применяемые в терапии БА на любой ступени ингаляционные ГКС подавляют избыточную активность тучных клеток, макрофагов и Th2-лимфоцитов. Снижая экспрессию молекул клеточной адгезии на нейтрофилах, они уменьшают их миграцию в ткани, параллельно стимулируя апоптоз базофилов и эозинофилов [36, 41]. Следует отметить, что ГКС влияют на ремоделирование дыхательных путей, являющееся морфологическим субстратом необратимой бронхиальной обструкции, уменьшая десквамацию эпителия, субэпителиальный фиброз, гиперплазию бокаловидных клеток, а также способствуя регрессии гипертрофии гладкой мускулатуры стенки бронхов [36, 38, 41].

С клинических позиций препараты данной группы эффективно угнетают воспаление в дыхательных путях, уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают функцию легких, понижают бронхиальную гиперреактивность, повышают качество жизни, снижают частоту и тяжесть обострений, а также частоту летальных исходов [25]. Следует учитывать, что, несмотря на высокий клинический эффект, ГКС не излечивают заболевание, а переводят его в состояние стойкой ремиссии, при этом в случае их отмены у части пациентов в течение недель или месяцев может происходить ухудшение состояния.

Предпочтительность ингаляционного пути введения ГКС в виде монопрепаратов или в комбинации при БА связана с их низкой системной биодоступностью и как следствие — меньшей вероятностью системных побочных эффектов при использовании в низких и средних дозах. Однако следует учитывать, что частота побочных эффектов при использовании высоких доз препаратов сопоставима с таковой системных ГКС [40]. Одним из путей повышения эффективности терапии с минимизацией побочных эффектов является применение комбинации ингаляционных ГКС и бронходилататоров, обладающих потенцирующим лекарственным взаимодействием. Поскольку  $\beta_2$ -адреномиметик, фосфорилируя глюкостероидные рецепторы, повышает их чувствительность к агонистам, стимулируя при этом перемещение комплексов «рецептор — стероид» в ядро и увеличивая время их нахождения в нем, доза применяемого ГКС может быть снижена при полном сохранении клинического эффекта [42, 43].

Несмотря на доказанную эффективность ингаляционных ГКС, недостаточный уровень контроля заболевания может быть связан как с внешними факторами, включающими низкую приверженность, ошибки в технике ингаляции, коморбидные состояния, а иногда и неправильную диагностику заболевания, так и с фармакогенетическими особенностями метаболизма препаратов и полиморфизма генов глюкостероидного рецептора [44]. Кроме того, установлено, что хроническое воспаление при БА, особенности микробиома дыхательных путей, психический стресс, курение и избыточная масса тела снижают функциональную активность ряда глюкостероидных рецепторов (GR, NR3C1) посредством их фосфорилирования, уменьшения экспрессии деацетилазы гистонов и повышения активности NF- $\kappa$ B. Как и в случае использования системных ГКС, применяемых на пятой ступени терапии, при ингаляционном пути введения данных препаратов наилучший ответ на терапию достигнут у пациентов с повышенными маркерами иммунного ответа 2-го типа [45, 46].

Фармакологические эффекты, а также влияние на раннюю и позднюю фазы реакций гиперчувствительности служат основанием для применения ГКС в терапии обострений АтД, где преимущество отдается топическим лекарственным формам. Наряду с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов Th2-иммунного ответа, данные препараты способствуют

нормализации дифференцировки и снижению гиперпролиферации эпидермиса в сочетании с повышением экспрессии филагрина, что клинически проявляется регрессом высыпаний и уменьшением кожного зуда [47, 48]. Выбор класса топического препарата, определяющего силу его воздействия, осуществляется исходя из степени тяжести заболевания, а длительность применения может ограничиваться периодом обострения, однако из-за возможности развития рецидивов целесообразен переход на интермиттирующий режим использования препаратов наименьшей активности [49]. Важным аспектом терапии АтД остается обязательное сочетание топических ГКС и средств базисного ухода за кожей, оказывающих смягчающее действие и увеличивающих ее гидратацию посредством как снижения трансэпидермальной потери воды, так и увеличения ее задержки в эпидермисе [47].

Терапия АР предусматривает назначение ГКС в виде интраназальных лекарственных форм начиная уже со 2-й ступени, которая чаще всего требуется пациентам при обращении к врачу. Имея единые фармакологические механизмы, с клинической точки зрения интраназальные ГКС уменьшают выраженность симптомов АР — заложенность носа, зуд в полости носа, ринорею и чихание, превосходя по активности другие группы лекарственных препаратов, применяемых в терапии данного заболевания, включая системные H1-гистаминоблокаторы, антилейкотриеновые препараты и оральные ГКС [50, 51]. Дополнительно было установлено, что их использование улучшает глазные симптомы (при сочетании с конъюнктивитом) и улучшает бронхиальную проходимость у пациентов с БА [52, 53].

Одним из путей воздействия на развитие реакции гиперчувствительности I типа является блокада рецепторов медиаторов тучных клеток, наиболее известным из которых является гистамин, что служит основанием к применению H1-гистаминоблокаторов с целью терапии АЗ. Являясь обратными агонистами рецепторов гистамина, препараты данной группы стабилизируют его рецептор в неактивном состоянии, препятствуя тем самым взаимодействию с эндогенным лигандом и уменьшая его патофизиологические эффекты в раннюю фазу реакции гиперчувствительности, что выражается в уменьшении отека, сосудистой проницаемости и раздражения сенсорных нервов [54, 55]. Для препаратов 2-го поколения описано и противовоспалительное действие, которое заключается в уменьшении продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов (иммунного ответа 2-го типа), экспрессии молекул клеточной адгезии преимущественно за счет подавления экспрессии гена NF- $\kappa$ B, хотя и существенно более слабой, чем у ГКС.

Достоинством системных и интраназальных H1-гистаминоблокаторов является быстрое купирование симптомов АР, в терапии которого они рекомендованы уже начиная с 1-й ступени, однако низкая противовоспалительная активность, минимальное влияние на глазные симптомы (при сочетании с конъюнктивитом), а также преимущественное воздействие на один тип рецепторов, эффекты которого перекрываются другими медиаторами воспаления, делают их применение ограниченным в терапии АЗ в целом.

С позиций фармакодинамики рациональной является применяемая комбинация интраназального ГКС и H1-гистаминоблокатора, сочетающая быстрое наступление эффекта и высокую противовоспалительную активность, при этом эффект комбинированного интраназального препарата превосходит системную монотерапию H1-гистаминоблокатором/ГКС [51].

В терапии АтД возможно ситуационное применение пероральных H1-гистаминоблокаторов первого поколе-



ния, проникающих через гематоэнцефалический барьер и оказывающих седативное действие, уменьшая субъективные ощущения при выраженном зуде, однако не влияющих на воспалительные процессы в коже [47].

Наряду с ГКС и H1-гистаминоблокаторами в терапии АЗ ограниченно используются и другие группы лекарственных средств с противовоспалительной активностью — антилейкотриеновые препараты, блокирующие эффекты липоксигеназного пути и снижающие посредством этого активность воспаления, иммунодепрессанты и цитостатики, — а также внедряется перспективное и активно развивающееся направление таргетной (генно-инженерной биологически активной) терапии, оказывающей точечное воздействие на звенья патогенеза реакций гиперчувствительности (IgE, цитокины и рецепторы к ним) при определенных фенотипах заболевания. Препараты, купирующие клинические проявления заболевания (β2-адреномиметики, деконгестанты и пр.), необходимы для быстрого уменьшения симптомов и улучшения состояния пациента, однако они практически не влияют на патогенетические механизмы реакций гиперчувствительности и не снижают риск обострения заболевания, поэтому не могут применяться изолированно [25, 53, 54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что несмотря на различные клинические проявления наиболее частых аллергических/атопических заболеваний, составляющих atopическую триаду, они имеют универсальные патогенетические механизмы, во многом связанные с иммунным ответом 2-го типа. Применение противовоспалительных препаратов, среди которых ведущее место продолжают занимать ГКС, является патогенетически обоснованной базисной терапией данных заболеваний, а использование лекарственных форм (ингаляционной, топической и интраназальной), обеспечивающих максимальную концентрацию в очаге воспаления при низком уровне в системном кровотоке, дополнительно повышает эффективность, минимизируя системные побочные эффекты. В то же время часто используемые в клинической практике блокаторы H1-рецепторов гистамина имеют ограниченное применение в терапии АЗ и применяются в терапии АР, а также в ряде клинических ситуаций при АтД. **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. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвю. Пер. с англ. Под ред. Г. А. Игнатъевой, О. А. Свитич, И. Н. Дьякова. М.: Логосфера, 2020. 1184 с. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunology. Moscow: Logosfera, 2020. 1184 p. (In Russ.)
2. Чурилов Л. П., Васильев А. Г. Патопизиология иммунной системы. СПб: Фолиант, 2014. 664 с. Churilov L. P., Vasilev A. G. Pathophysiology of the immune system. SPb: Foliant, 2014. 664 p. (In Russ.)
3. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023; 78 (11): 2851-2874. DOI: 10.1111/all.15889.
4. Cardona V., Ansoategui I. J., Ebisawa M., et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020; 13 (10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.

5. Ильина Н. И. Аллергия в России сегодня: проблемы и решения. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (3): 285-288. Ilina N. I. Allergy in Russia today: problems and solutions. Russian Journal of Allergy; 19 (3): 285-288. (In Russ.)
6. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pillai S. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system, 6e: Sae-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2024.
7. Cabeza-Cabrero M., Cardoso A., Minutti C. M., et al. Dendritic cells revisited. Annual review of immunology. 2021; 39 (1): 131-166.
8. Balan S., Saxena M., Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. Int Rev Cell Mol Biol. 2019; 348: 1-68. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.07.004. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31810551.
9. Jin J., Sunusi S., Lu H. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are important in typical type 2 immune-mediated diseases and an essential therapeutic target. J Int Med Res. 2022; 50 (1): 3000605211053156. DOI: 10.1177/03000605211053156. PMID: 35048721; PMCID: PMC8796086.
10. Varricchi G., Bencivenga L., Poto R., et al. The emerging role of T follicular helper (TFH) cells in aging: Influence on the immune frailty. Ageing Res Rev. 2020; 61: 101071. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101071. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344191.
11. Stone K. D., Prussin C., Metcalfe D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125 (2 Suppl 2): 73-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.017. PMID: 20176269; PMCID: PMC2847274.
12. Gigon L., Fettelet T., Yousefi S., et al. Eosinophils from A to Z. Allergy. 2023; 78 (7): 1810-1846. DOI: 10.1111/all.15751.
13. Valent P., Klion A. D., Roufosse F., et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. Allergy. 2023; 78 (1): 47-59. DOI: 10.1111/all.15544.
14. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? Nat Rev Immunol. 2021; 21 (11): 739-751. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7.
15. Schleimer R. P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139 (6): 1752-1761. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
16. Parrish A., Boudaud M., Kuehn A., et al. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy. Trends Mol Med. 2022; 28 (1): 36-50. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.10.004.
17. Holden C., Soares P., Fidler K., et al. Children with asthma and eczema carrying filaggrin loss-of-function mutations have increased antibiotic use through to adulthood. ClinExp Allergy. 2024; 54 (4): 291-293. DOI: 10.1111/cea.14440. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38100258.
18. Li M. W. Y., Burnett L., Dai P., et al. Filaggrin-Associated Atopic Skin, Eye, Airways, and Gut Disease, Modifying the Presentation of X-Linked Reticular Pigmentary Disorder (XLPDR). J Clin Immunol. 2024; 44 (1): 38. DOI: 10.1007/s10875-023-01637-x. PMID: 38165470.
19. Jerschow E., Dubin R., Chen C. C., et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease is associated with variants in filaggrin, epithelial integrity, and cellular interactions. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024; 3 (2): 100205. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100205. PMID: 38317805; PMCID: PMC10838899.
20. Gavrilita E., Sillon S. I., Bitca M. L., et al. Insights into Intrinsic Atopic Dermatitis: immunogenicity, Dysbiosis, and Imaging (Reflectance Confocal Microscopy, Optical Coherence Tomography). Clin Cosmet Invest Dermatol. 2024; 17: 1377-1386. DOI: 10.2147/CCID.S459096. PMID: 38881699; PMCID: PMC11179656.
21. Freeman S. C., Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30725734.
22. Saito K., Orimo K., Kubo T., et al. Laundry detergents and surfactants induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s. Allergy. 2023; 8: 1878-1892. https://doi.org/10.1111/all.15762.
23. Celebi Sozener Z., Ozdel Ozturk B., Cerci P., et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. Allergy. 2022; 77 (5): 1418-1449.
24. Moloudizargari M., Moradkhani F., Asghari N., et al. NLRP inflammasome as a key role player in the pathogenesis of environmental toxicants. Life Sci. 2019; 15 (231): 116585. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116585.

25. Ненасева Н. М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 304 с.  
Nenasheva N. M. Bronchial asthma. Modern view of the problem. M.: GEOTAR-Media, 2018. 304 p. (In Russ.)
26. Альбанова В. И., Пампура А. И. Атопический дерматит. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 144 с.  
Albanova V. I., Pampura A. I. Atopic dermatitis. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2020. 144 p. (In Russ.)
27. Forno E., Han Y. Y., Mullen J., et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (2): 570–581.
28. Sunadome H., Matsumoto H., Izuhara Y., et al. Correlation between eosinophil count, its genetic background and body mass index: the Nagahama study. *Allergol Int.* 2020; 69 (1): 46–52. DOI: 10.1016/j.alit.2019.05.012.
29. Zheng H., Wu D., Wu X., et al. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 8905. DOI: 10.1038/s41598-018-27278-4.
30. Michalovich D., Rodriguez-Perez N., Smolinska S., et al. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5711. DOI: 10.1038/s41467-019-13751-9.
31. Li Z., Ju Z., Frieler M. The T-cell immunoglobulin and mucin domain (TIM) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (1): e21–26. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3646. PMID: 23406933.
32. Zhang Y. D., Chen Y. R., Zhang W., et al. Assessing prospective molecular biomarkers and functional pathways in severe asthma based on a machine learning method and bioinformatics analyses. *J Asthma.* 2025; 62 (3): 465–480. DOI: 10.1080/02770903.2024.2409991. Epub 2024 Oct 12. PMID: 39392250.
33. Martín-González E., Hernández-Pérez J. M., Pérez J. A. P., et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and Pi\*S and Pi\*Z SERPINA1 variants are associated with asthma exacerbations. *Pulmonology.* 2025; 31 (1): 2416870. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.05.002. Epub 2024 Oct 25. PMID: 37236906.
34. Schuler C. F. 4th, Tsoi L. C., Billi A. C., et al. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2024; 144 (5): 954–968. DOI: 10.1016/j.jid.2023.10.019. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38085213; PMCID: PMC11040454.
35. Авдеев С. Н. Тактика ведения пациента в пульмонологии: практическое руководство. Под ред. С. Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 280 с.  
Avdeev S. N. Patient management tactics in pulmonology: a practical guide. Ed. S. N. Avdeev. M.: GEOTAR-Media, 2025. 280 p. (In Russ.)
36. Adcock I. M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 237: 171–196. DOI: 10.1007/164\_2016\_98. PMID: 27864677.
37. Offermanns S., Rosenthal W. (ed.). Encyclopedia of molecular pharmacology. Cham: Springer International Publishing, 2021. 1593 p.
38. Wadhwa R., Dua K., Adcock I. M., et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev.* 2019; 28 (153): 190096. PMID: 31636089. <https://doi.org/10.1183/16000617.0096-2019>.
39. Panettieri R. A., Schaafsma D., Amrani Y., et al. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated review. *Trends PharmacolSci.* 2019; 40 (1): 38–49. PMID: 30497693 PMCID: PMC7106476. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002>.
40. Авдеев С. Н., Архипова В. В. Ингаляционная терапия. Под ред. С. Н. Авдеева, В. В. Архипова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 400 с.  
Avdeev S. N., Arhipov V. V. Inhalation therapy. Ed. S. N. Avdeev, V. V. Arhipov. M.: GEOTAR-Media, 2022. 400 p. (In Russ.)
41. Rogliani P., Ritondo B. L., Puxeddu E., et al. Experimental glucocorticoid receptor agonists for the treatment of asthma: a systematic review. *J Exp Pharmacol.* 2020; 12: 233–254. PMID: 32982485. PMCID: PMC7495344. <https://doi.org/10.2147/JEP.S237480>.
42. Емельянов А. В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (лекция). *РМЖ.* 2018; 3 (1): 20–25.  
Emelyanov A. V. Efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in patients with bronchial asthma (lecture). *RMJ.* 2018; 3 (1): 20–25. (In Russ.)
43. Голоченко О. А., Осочук С. С. Реализация иммунотропных эффектов глюкокортикоидов: роль глюкокортикоидных рецепторов, транспортных и регуляторных систем. Обзор. Рецпт. 2022; 25 (3). 299 с.  
Golyuchenko O. A., Osochuk S. S. Glucocorticoids immunotropic effects realization: the role of glucocorticoid receptors, transport and regulatory systems. The literature review. *Prescription.* 2022; 25 (3). 299 p. (In Russ.)
44. Застрожица А. К., Захарова И. Н., Сычев Д. А. Бронхиальная астма: фармакогенетические подходы к оптимизации терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. *Российский аллергологический журнал.* 2019; 16 (3): 26–34.  
Zastrozhina A. K., Zaharova I. N., Sychev D. A. Bronchial asthma: pharmacogenetic approaches to optimization of inhaled glucocorticosteroid therapy. *Russian Journal of Allergy.* 2019; 16 (3): 26–34. (In Russ.)
45. Matsumura Y. Inadequate therapeutic responses to glucocorticoid treatment in bronchial asthma. *J Int Med Res.* 2023; 51 (6): 3000605231175746. DOI: 10.1177/03000605231175746. PMID: 37296513; PMCID: PMC10280542.
46. Busby J., Khoos E., Pfeiffer P. E., et al. The effects of oral corticosteroids on lung function, type-2 biomarkers and patient-reported outcomes in stable asthma: A systematic review and meta-analysis. *Resp Med.* 2020; 173106156.
47. Голдсмит Л. А., Катц С. И., Джиллкрест Б. А. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Изд. 2-е. 2015; т. 1. 1168 с.  
Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrist B. A., et al. Fitzpatrick's Dermatology General Medicine. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova, 2015: 1168 p. (In Russ.)
48. Gether L., Linares H. P. I., Kezic S., et al. Skin and systemic inflammation in adults with atopic dermatitis before and after whole-body topical betamethasone 17-valerate 0.1% or tacrolimus 0.1% treatment: A randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2025; 39 (2): 308–321. DOI: 10.1111/jdv.20258.
49. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema taskforce 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020; 34 (12): 2717–2744. DOI: 10.1111/jdv.16892. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205485.
50. Sousa-Pinto B., Vieira R. J., Brozek J., et al. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2024; 154 (2), 340–354.
51. Torres M. I., Gil-Mata S., Bognanny A., et al. Intranasal Versus Oral Treatments for Allergic Rhinitis: A Systematic Review With Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2024; 12 (12), 3404–3418.
52. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». Nonnocere. Новый терапевтический журнал. 2023; (4): 44–52.  
Clinical guidelines "Allergic rhinitis". Non Nocere. *New Therapeutic Journal.* 2023; (4): 44–52. (In Russ.)
53. Rosenfield L., Keith P. K., Quirt J., et al. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma. Clin Immunol.* 2024; 20 (Suppl 3): 74. DOI: 10.1186/s13223-024-00923-6. PMID: 39731198; PMCID: PMC11681636.
54. Branton Laurence L., Björn C. Knollmann. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition. Mc Graw Hill. 2023; 1645 p.
55. Farzam K., Sabir S., O'Rourke M. C. Antihistamines. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>.

#### Сведения об авторах:

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

**Горюнова Марина Михайловна**, аллерголог-иммунолог, педиатр, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением детского поликлинического отделения № 31, Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 51»; Россия, 196143, Санкт-Петербург, ул. Орджоникидзе, 38; [goryunov.marina@yandex.ru](mailto:goryunov.marina@yandex.ru)

**Алексеева Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ассистент научно-образовательного центра молекулярных и клеточных технологий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; [julia-97alex22@yandex.ru](mailto:julia-97alex22@yandex.ru)

#### Information about the authors:

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

**Marina M. Goryunova**, allergist-immunologist, pediatrician, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Department of the Children's Outpatient Department № 31, St. Petersburg City Budgetary Healthcare Institution City Outpatient Clinic № 51; 38 Ordzhonikidze str., Saint Petersburg, 196143, Russia; [goryunov.marina@yandex.ru](mailto:goryunov.marina@yandex.ru)

**Yulia S. Alexeeva**, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant at the Scientific and Educational Center for Molecular and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professora Popova str., Saint Petersburg, 197022, Russia; [julia-97alex22@yandex.ru](mailto:julia-97alex22@yandex.ru)

Поступила/Received 01.03.2025

Поступила после рецензирования/Revised 25.03.2025

Принята в печать/Accepted 28.03.2025

## Болезнь Галлервордена — Шпатца: клиническое наблюдение

Л. Б. Новикова<sup>1</sup>

К. М. Зюльцле<sup>2</sup>✉

А. П. Акопян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [akopian@yandex.ru](mailto:akopian@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

### Резюме

**Результаты.** В статье представлено описание клинического наблюдения редкой наследственной болезни Галлервордена — Шпатца (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, или нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) с атипичной поздней формой в терминальной стадии с дебютом на четвертом десятилетии жизни с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом. Наиболее характерными признаками заболевания у данной пациентки были синдром паркинсонизма, выраженная постуральная неустойчивость, пирамидная недостаточность, различные виды гиперкинезов, снижение когнитивных функций, депрессия. При обосновании диагноза опирались на характерную клиническую картину и типичные МРТ-признаки в виде симптома глаза тигра (симметричная гиперинтенсивная зона в области бледного шара внутри более обширной гипоинтенсивной зоны). Поздние случаи необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как болезнь Паркинсона, болезнь с тельцами Леви, болезнь Вильсона — Коновалова, болезнь Фара, болезнь Гентингтона, нейроферритинопатия и другие. В связи с отсутствием в настоящее время эффективных методов лечения пациентка получила симптоматическое лечение, так как этиологическая и патогенетическая терапия этого заболевания отсутствует.

**Заключение.** Текущий стандарт медицинской помощи направлен на симптоматическое лечение (агонисты дофаминовых рецепторов или амантадины, антихолинэстеразные и бензодиазепиновые препараты, миорелаксанты, ботулотоксин). Используются также хирургические методы лечения, такие как глубокая стимуляция мозга, абляция паллидотомия, таламотомия. Необходимо повышать осведомленность неврологов о наличии данной редкой формы нейродегенеративного заболевания с клиникой паркинсонизма в связи с наличием других нозологических форм паркинсонизма-плюс. Своевременная диагностика болезни Галлервордена — Шпатца позволит уже на ранних стадиях назначать соответствующую многообразным проявлениям болезни симптоматическую терапию для повышения качества пациентов больных и снижения медико-экономических затрат.

**Ключевые слова:** болезнь Галлервордена — Шпатца, нейродегенерация, паркинсонизм, симптом глаза тигра, отложение железа

**Для цитирования:** Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П. Болезнь Галлервордена — Шпатца: клиническое наблюдение. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 16–21. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.002>

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

## Hallerworden — Spatz disease: clinical observation

Lilia B. Novikova<sup>1</sup>

Karina M. Ziultsle<sup>2</sup>✉

Anait P. Akopyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bashkir state medical University, Ufa, Russia, [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

<sup>2</sup> Bashkir state medical University, Ufa, Russia, [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

<sup>3</sup> Bashkir state medical University, Ufa, Russia, [akopian@yandex.ru](mailto:akopian@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

### Abstract

**Results.** The article describes a clinical observation of a rare hereditary Hallervorden — Spatz disease (pantothenate kinase-associated neurodegeneration or neurodegeneration with iron accumulation in the brain) with an atypical late form in the terminal stage with a debut in the fourth decade of life with a rapidly progressive course and a fatal outcome. The most characteristic signs of the disease in this patient were Parkinsonism syndrome, severe postural instability, pyramidal insufficiency, various types of hyperkineses, decreased



cognitive functions, and depression. When substantiating the diagnosis, we relied on the characteristic clinical picture and typical MRI signs in the form of the tiger's eye symptom (a symmetrical hyperintense zone in the region of the pale globe within a larger hypointense zone). Late cases should be differentiated from such diseases as Parkinson's disease, Lewy body disease, Wilson – Konovalov disease, Fahr disease, Huntington's disease, neuroferritinopathy and others. Due to the current lack of effective treatment methods, the patient received symptomatic treatment, since there is no etiologic and pathogenetic therapy for this disease.

**Conclusion.** The current standard of care is aimed at symptomatic treatment (dopamine agonists or amantadines, anticholinesterase drugs, benzodiazepines, muscle relaxants, botulinum toxin). Surgical treatment methods such as deep brain stimulation, ablative pallidotomy, thalamotomy are also used. It is necessary to increase the awareness of neurologists about the presence of this rare form of neurodegenerative disease with the clinic of parkinsonism due to the presence of other nosological forms of parkinsonism-plus. Early diagnosis of Hallervorden – Spatz disease will allow symptomatic therapy to be prescribed at early stages, corresponding to the various manifestations of the disease, to improve the quality of life of patients and reduce medical and economic costs.

**Keywords:** Hallervorden – Spatz disease, neurodegeneration, parkinsonism, eye of the tiger symptom, iron deposition

**For citation:** Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P. Hallerworden – Spatz disease: clinical observation. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 16-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

**С**индромы нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation – NBIA) представляют собой нейродегенеративные заболевания (НДЗ), основной особенностью которых является аномальное накопление железа преимущественно в бледном шаре [1], хотя кора и мозжечок также могут быть поражены при наиболее тяжелых подтипах NBIA [2]. Для всех форм NBIA распространенность составляет 0,1-0,3 на 100 000 случаев [1]. Согласно Yunpeng Huang и соавт. (2022), ведущими клиническими синдромами прогрессирования НДЗ являются деменция и двигательные расстройства [3].

Болезнь Галлервордена – Шпатца (БГШ) представляет собой наиболее распространенную форму NBIA, на которую приходится 50-70% случаев [1, 4]. БГШ – редкое наследственное дегенеративное заболевание нервной системы, связанное с накоплением железа в базальных ганглиях, впервые описанное в 1922 г. Юлиусом Галлерворденом и Хьюго Шпатцем [5]. БГШ недавно была переименована в пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (ПКАН) и нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге [6].

ПКАН – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее преимущественно детей и молодых людей. Заболевание возникает в результате мутаций в гене пантотенаткиназы (*PANK2*), который кодирует первый фермент биосинтеза кофермента А (КоА) из пантотеновой кислоты (витамина B<sub>5</sub>)

[7, 8]. В настоящее время описано около 120 мутаций, подтвержденных в гене *PANK2*, в том числе около 80 миссенс- и нонсенс-мутаций [9]. Заболеваемость во всем мире составляет 1-2 человека на миллион [10, 11]. Согласно данным D. Brezavag и P. E. Bonnen (2019), заболеваемость ПКАН колеблется от 1:396 006 у европейцев, 1:1 526 982 у африканцев, 1:480 826 у латиноамериканцев, 1:523 551 у жителей Восточной и 1:531 118 – у жителей Южной Азии [12]. Встречаются как спорадические, так и семейные случаи, классический и атипичные варианты. В зависимости от времени дебюта выделяют три формы заболевания: раннюю детскую (классическую) с началом в 4-10 лет, подростковую (ювенильную) – в 10-18 лет и позднюю взрослую (атипичную) – после 18 лет [13, 14]. Среднее время от возникновения симптомов до постановки диагноза составляет от 2,5 до 5,5 лет [11].

Классический тип заболевания характеризуется прогрессирующей экстрапирамидной дисфункцией в возрасте до 10 лет (обычно в 3 года) и потерей способности передвигаться через 10-15 лет после начала заболевания [15, 16]. Дистония является характерной чертой этого расстройства. В случаях оромандибулярной дистонии за ней часто следуют затруднения речи и дизартрия. Другие признаки включают поражение кортикоспинального тракта (гипертонус, гиперрефлексия, спастичность), атрофию зрительного нерва, пигментную ретинопатию, которая может привести к катаракте и акантоцитозу [17].

Для атипичных случаев характерно более позднее начало (обычно в возрасте 18 лет), пациенты не могут ходить самостоятельно через 15-40 лет после начала заболевания. Более позднее начало ПКАН, напротив, связано с разнообразным спектром симптомов [16]. Двигательные расстройства, как правило, менее выражены, а преобладающими признаками являются снижение когнитивных функций и психические нарушения, такие как обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия и шизофреноподобный психоз [15]. Речевые трудности (палилалия или дизартрия), психические проблемы, поведенческие трудности или лобно-височная деменция на ранних стадиях заболевания являются распространенными признаками в отличие от классической формы [16]. Есть пациенты с ранним началом, но медленным прогрессированием или поздним началом с быстрым прогрессированием [16].

Многие годы БГШ выявляли только посмертно [14]. В настоящее время диагностика основана на клинко-нейровизуализационном и генетическом анализе. Хотя генетические мутации в гене *PANK2* могут повлиять на все клетки, но, по-видимому, болезнь является высокоочаговой, сосредоточенной в нейронах бледного шара и в области сетчатки. Кроме того, у некоторых пациентов с ПКАН накопление железа в бледном шаре и в меньшей степени – в черной субстанции приводит к появлению патогномичной картины глаза тигра при магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ): симметричная гипер-

интенсивная зона в области бледного шара внутри более обширной гипоинтенсивной зоны [7, 18, 19]. По данным литературы, сроки появления данного феномена на МРТ ГМ дискуссионны [20]. Ряд авторов считает, что выявление глаза тигра на МРТ ГМ опережает клинические проявления болезни [20]. Наличие отложений железа в базальных ганглиях зависит от возраста и не обнаруживается при рождении, что имеет решающее значение для дифференциальной диагностики [18]. Отложения железа увеличиваются с возрастом, но без существенной корреляции с неврологической симптоматикой. Предполагается, что снижение связей в функциональных двигательных сетях в состоянии покоя и снижение плотности серого вещества лобной, теменной и цингулярной коры, а также бледных шаров ответственны за прогрессирование симптомов [21].

В работе S. J. Naufflick и соавт. [22] исследовали корреляцию между изменениями на МРТ в режиме T2, наличием генетических мутаций у 49 пациентов с NBIA, из которых 29 пациентов имели мутацию *PANK2* [22]. Была показана корреляция между феноменом глаза тигра и наличием мутации гена *PANK2*, так как у всех пациентов с мутациями был специфический паттерн глаза тигра. Этот признак не наблюдался ни в одном исследовании у 20 пациентов без мутаций, а определялась только гипоинтенсивность сигнала от структур бледного шара. Классический вариант заболевания с дебютом в раннем детском возрасте связан с мутацией в гене *PANK2*, при поздней атипичной форме мутации встречались реже — у 1/3 пациентов с ПКАН [5].

В настоящее время терапевтические возможности при БГШ весьма ограничены [13, 14, 20, 24, 25]. Текущий стандарт медицинской помощи направлен на симптоматическое лечение (агонисты дофаминовых рецепторов или амантадины, антихолинэстеразные и бензодиазепиновые препараты, миорелаксанты, ботулотоксин) [23]. В профилактических целях еще до дебюта клинических проявлений, характерных для БГШ, необходимо назначать пантотеновую кислоту (витамин B<sub>5</sub>), чтобы воспрепятствовать накоплению железа в головном мозге [14, 22]. В настоящее время активно исследуется

несколько многообещающих методов лечения, которые можно сгруппировать по четырем основным подходам: хелирование железа для лечения его отложений в головном мозге, добавление метаболитов для восстановления метаболического дефицита КоА, активация *PANK3* для восстановления КоА и фосфопантотеновой кислоты и генная терапия для введения функциональной копии гена *PANK2* [7, 26].

Используются также хирургические методы лечения, такие как глубокая стимуляция мозга, дающая быстрый эффект, но прогрессирующий характер заболевания через определенное время способствует возвращению симптомов [12, 27, 28]. К глубокой стимуляции мозга также могут быть добавлены другие хирургические процедуры — абляция паллидотомия, таламотомия. У пациентов с ПКАН с тяжелой дистонией, спастичностью и болью может использоваться интратекальная помпа с баклофеном для облегчения симптомов [14, 15].

Мы приводим описание клинического случая этой редкой патологии с поздним началом.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Х., 57 лет, была доставлена из пансионата для престарелых людей по линии скорой медицинской помощи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бессознательном состоянии в приемный покой ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Уфы, госпитализирована в отделение нейрореанимации.

Из анамнеза известно, что в возрасте 46 лет стала отмечать неловкость и скованность сначала в левой ноге, позже в левой руке. Наблюдалась у невролога по месту жительства по поводу болезни Паркинсона. Принимала Наком (250/25 мг) по 1 таблетке 4 раза в день и Проноран (50 мг) по 1 таблетке 4 раза в день с клинически значимым положительным эффектом. В возрасте 54 лет в связи с ухудшением состояния в виде усиления слабости и скованности в мышцах языка, шеи, живота, замедленности речи, осиплости голоса, эпизодического поперхивания во время еды, насильственного смеха и плача, слюнотечения, непроизвольного высывания языка, недержания

мочи, запоров была госпитализирована в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова, где был выставлен диагноз: «Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге. Болезнь Галлервордена — Шпатца с выраженными экстрапирамидными и пирамидными нарушениями, постуральной неустойчивостью, псевдобульбарным синдромом, стато-локомоторной дисфункцией, нарушением функции тазовых органов, умеренными когнитивными расстройствами, депрессивными включениями, социально-бытовой дезадаптацией».

Получала симптоматическую терапию, ботулинотерапию для коррекции блефароспазма и камптокормии препаратом ботулотоксин типа А (Диспорт, 500 ЕД), принимала противопаркинсонические препараты. На фоне проводимого лечения отмечалась незначительная положительная динамика. Пациентке была рекомендована консультация генетика. В течение двух лет состояние больной продолжало ухудшаться, нарастали вышеописанные жалобы. Больная перестала самостоятельно ходить (передвигалась с помощью инвалидного кресла). При нейропсихологическом тестировании по данным Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) выявлены умеренные когнитивные нарушения (20 баллов).

Из перенесенных заболеваний: аппендэктомия в молодости, черепно-мозговая травма, плечелопаточный периартроз слева, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) II. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I, ФК II. Семейно-наследственный анамнез неотягощен. Разведена, имеет дочь. Образование среднее специальное, работала директором клуба. Инвалид I группы, уху-дозависимая.

Объективно: состояние при поступлении стабильно тяжелое. Уровень сознания по шкале комы Глазго — 9 баллов, сопор. На вопросы не отвечает, команды не выполняет. Масса тела — 38 кг, рост — 147 см. Индекс массы тела — 17,6 (дефицит массы тела). Астенического телосложения. Нутритивная поддержка. Кожные покровы бледные, сухие. Дыхание через естественные дыхательные пути. Гемодинамика стабиль-

ная. Артериальное давление (АД) — 95/60 мм рт. ст., пульс — 75 ударов в мин. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. Оксигенотерапия через носовые канюли. Аускультативно с обеих сторон дыхание ослабленное в нижних отделах. Мочеиспускание по катетеру. Соматических расстройств не выявлено.

Неврологический статус: зрачки равные, фотореакция живая. Отмечаются попытки открывания глаз на болевое раздражение. За молоточком не следит. Взор не фиксирует. Блефароспазм. Рефлексы орального автоматизма. Глоточный рефлекс оживлен. Лицо симметричное, гипомимия. Диффузное повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, симптом зубчатого колеса. Сухожильные рефлексы оживлены, D < S, брюшные рефлексы низкие. Патологических рефлексов нет. Частичная контрактура левого плечевого сустава. Чувствительность оценить не удается в виду тяжести состояния. Нарушение функций тазовых органов. Менингеальные знаки отрицательные.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общий анализ крови: эритроциты  $4,93 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 130 г/л, тромбоциты —  $263 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $8,6 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов — 19 мм/ч.

Биохимические анализы крови: билирубин — 36,3 ммоль/л, креатинин — 40 ммоль/л, мочевины — 3,5 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза — 14 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 7 Ед/л, креатинфосфокиназа — 83 Ед/л, холе-

стерин — 5,91 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, калий — 4,2 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время — 14,1, фибриноген — 4,4 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время — 36,5 с, растворимые фибрин-мономерные комплексы — 4,5, международное нормализованное отношение — 1,00.

Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, цитоз — 1 клетка в 1 мкл, белок — 0,16 г/л, глюкоза — 3,88 ммоль/л, лактат — 2,29 ммоль/л, реакция Панди отрицательная.

Электрокардиография (ЭКГ): ину-совый ритм с частотой сердечных сокращений 85 в мин, крупноочаговые изменения нижней стенки. Нарушение процессов реполяризации переднеперегородочно-верхушечной стенки (по типу ишемии).

Эхокардиография: уплотнение аорты, размеры камер сердца в пределах нормы, сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена, фракция выброса — 61%.

Рентгенография легких: хронический бронхит, аортокардиосклероз.

Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы: начальные признаки атеросклероза.

КТ ГМ — признаки заместительной гидроцефалии на фоне атрофии. КТ в ангиографическом и перфузионном исследовании — без патологии.

МРТ головного мозга: арезорбтивная внутренняя гидроцефалия, нейродегенеративные процессы в виде глаз тигра (рис., а) и атрофические изменения (рис., б, в). МРТ головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме — без патологии.

Осмотр офтальмолога: гипертоническая нейрооптикопатия. Ангиосклероз.

Консультация кардиолога: ИБС. Признаки постинфарктного кардиосклероза (ПИКС по ЭКГ). ХСН I. ФК 2. Застойные легкие.

Учитывая анамнез, клинико-лабораторные и нейровизуализационные данные, у больной был исключен диагноз ОНМК и выставлен следующий: «Нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в головном мозге. Болезнь Галлервордена — Шпатца, (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, ПКАН), атипичная форма, быстро прогрессирующее течение, терминальная стадия».

За период наблюдения больной в отделении нейрореанимации отмечалась отрицательная динамика в виде углубления нарушения сознания до атонической комы III, что потребовало искусственной вентиляции легких через интубационную трубку. Гемодинамика нестабильная поддерживалась вазопрессорами. АД — 60/40 мм. рт. ст., пульс — 45 ударов в мин. Сердечные тоны аритмичные, глухие. На 4-е сутки пребывания в отделении наступило резкое ухудшение состояния, что потребовало интенсивных терапевтических мероприятий, которые проводились в течение 30 минут, без эффекта, на фоне интенсивной терапии произошла остановка кровообращения. Констатирована биологическая смерть. Патологоанатомическое исследование не проводилось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью нашего клинического случая БГШ являлась поздняя манифестация симптомов заболевания с быстрым прогрессированием патологического процесса. У нашей пациентки доминировали симптомы паркинсонизма наряду с дистониями, пирамидной недостаточностью, когнитивно-аффективными расстройствами. По данным литературы, атипичная форма БГШ протекает благоприятнее ранних форм заболевания, тем не менее, есть пациенты с ранним началом заболевания, но медленным прогрессированием и пациенты с поздним началом и быстрым прогрессированием [13-15].

Диагностика БГШ представляет трудности в связи с полиморфизмом невро-

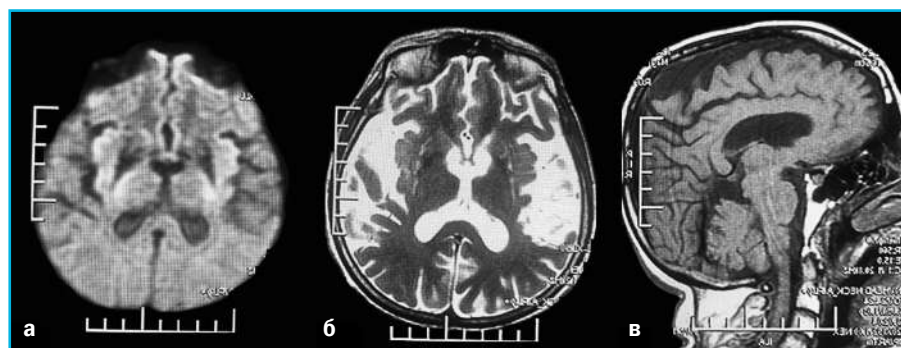


Рис. МРТ головного мозга: а) симптом глаза тигра, б) и в) атрофические изменения [предоставлено авторами] / Brain MRI: a) tiger eye symptom, b) and c) atrophic changes [provided by the authors]



логических симптомов, основывается на анализе клинично-нейровизуализационных данных и генетическом исследовании, при котором находят дефект в локусе *PANK2* у подавляющего большинства больных с ранними формами заболевания в отличие от поздних атипичных форм [7, 18, 19, 22]. Медико-генетическое исследование не проводилось, несмотря на рекомендации, которые были даны пациентке при выписке из стационара РКБ им. Г. Г. Куватова. При отсутствии генетического исследования, как в нашем случае, или отрицательном результате на мутацию гена *PANK2* ведущая диагностическая и дифференциально-диагностическая роль принадлежит клинично-нейровизуализационным данным (МРТ). Наряду с типичными для БГШ симптомами прогрессирующего поражения экстрапирамидной, пирамидной систем, когнитивно-эмоциональной сферы у нашей пациентки имелись характерные нейровизуализационные признаки в виде паттерна «глаза тигра» наряду с атрофией мозговых структур. Имеются данные об угасании гиперинтенсивности сигнала в области бледного шара в Т2-режиме вплоть до его полного исчезновения со временем, а признаки церебральной и/или мозжечковой атрофии на МРТ-изображениях являются более распространенными и более тяжелыми у пациентов без мутаций, среди которых не выявляется специфических изменений в виде паттерна «глаза тигра» [19].

Хотя в настоящее время не существует специфических методов лечения, необходимо повышать осведомленность неврологов о наличии данной редкой формы нейродегенеративного заболевания с клиникой паркинсонизма в связи с наличием других нозологических форм паркинсонизма-плюс. Своевременная диагностика БГШ позволит уже на ранних стадиях назначать соответствующую многообразным проявлениям болезни симптоматическую терапию для повышения качества жизни больных и снижения медико-экономических затрат. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Концепция и дизайн исследования — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Написание текста — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Сбор и обработка материала — Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Обзор литературы — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Анализ материала — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

Редактирование — Новикова Л. Б., Акопян А. П.

Утверждение окончательного варианта статьи — Новикова Л. Б., Зюльцле К. М., Акопян А. П.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Study concept and design — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Text development — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Collection and processing of material — Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Literature review — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Material analysis — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

Editing — Novikova L. B., Akopyan A. P.

Approval of the final version of the article — Novikova L. B., Ziultsle K. M., Akopyan A. P.

## Литература/References

1. Kolarova H., Tan J., Strom T. M., Meitinger T., Wagner M., Klopstock T. Lifetime risk of autosomal recessive neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders calculated from genetic databases. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103869. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103869.
2. Di Meo I., Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22 (2): 272-284. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.01.008.
3. Huang Y., Wan Z., Tang Y., Xu J., Laboret B., Nallamothu S., Yang C., Liu B., Lu R. O., Lu B., Feng J., Cao J., Hayflick S., Wu Z., Zhou B. Pantothenate kinase 2 interacts with PINK1 to regulate mitochondrial quality control via acetyl-CoA metabolism. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 2412. DOI: 10.1038/s41467-022-30178-x.
4. Nassif D., Pereira J. S., Spitz M., Capitão C., Faria A. Neurodegeneration with brain iron accumulation: A case report. *Dement Neuropsychol*. 2016; 10 (2): 160-164. DOI: 10.1590/S1980-5764-2016DN1002014.

5. Hayflick S. J., Kurian M. A., Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 293-305. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
6. Voges L., Kupsch A. Renaming of Hallervorden-Spatz disease: the second man behind the name of the disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021; 128 (11): 1635-1640. DOI: 10.1007/s00702-021-02408-x.
7. Munshi M. I., Yao S. J., Ben Mamoun C. Redesigning therapies for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Biol Chem*. 2022; 298 (3): 101577. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101577.
8. Аутлев К. М., Кручинин Е. В., Козлов М. В., Мокин Е. А. и др. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге (литературный обзор). *Уральский медицинский журнал*. 2019; 3 (171): 9-16. Autlev K. M., Kruchinin E. V., Kozlov M. V., Mokin E. A. and others. Hereditary neurodegenerations with iron accumulation in the brain (literature review). *Ural Medical Journal*. 2019; 3 (171): 9-16. (In Russ.)
9. Shi X., Zheng F., Ye X., Li X., Zhao Q., Lin Z., Hu Y., Wang J. Basal ganglia calcification and novel compound heterozygous mutations in the PANK2 gene in a Chinese boy with classic Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (15): e0316. DOI: 10.1097/MD.00000000000010316.
10. Shalash A. S., Rösler T. W., Abdelrahman I. Y., Abulmakarem H. S., Müller S. H., Hopfner F., Kühlenbäumer G., Höglinger G. U., Salama M. Atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration with variable phenotypes in an Egyptian family. *Heliyon*. 2021; 7 (7): e07469. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07469.
11. Marshall R. D., Collins A., Escobar M. L., Jinnah H. A., Klopstock T., Krueger M. C., Videnovic A., Robichaux-Viehoever A., Burns C., Swett L. L., Revicki D. A., Bender R. H., Lenderking W. R. Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 174. DOI: 10.1186/s13023-019-1142-1.
12. Brezavara D., Bonnen P. E. Incidence of PKAN determined by bioinformatic and population-

- based analysis of ~140,000 humans. *Mol Genet Metab*. 2019; 128 (4): 463–469. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.09.002.
13. Пономарев В. В. Болезнь Галлервордена — Шпатца (Клинический обзор и клиническое наблюдение). *Международный неврологический журнал*. 2011; 3 (41): 120–124.  
*Ponomarev V. V. Hallervorden — Spatz disease (Clinical review and clinical observation). International Journal of Neurology*. 2011; 3 (41): 120–124. (In Russ.)
  14. Копишинская С. В., Макушина С. В., Густов А. В., Паршина Е. В. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (Болезнь Галлервордена — Шпатца). *Медицинский альманах*. 2013; 1 (25): 150–152.  
*Kopishinskaya S. V., Makushina S. V., Gustov A. V., Parshina E. V. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz disease). Medical Almanac*. 2013; 1 (25): 150–152. (In Russ.)
  15. Razmeh S., Habibi A. H., Orooji M., Alizadeh E., Moradiankakhdan K., Razmeh B. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: clinical aspects, diagnosis and treatments. *Neurol Int*. 2018; 10 (1): 7516.
  16. Chang X., Zhang J., Jiang Y., Wang J., Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26: 754–761. <https://doi.org/10.1111/cns.13294>.
  17. Choayb S., Adil H., Ali Mohamed D., Allali N., Chat L., El Haddad S. Eye of the Tiger Sign in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *Case Rep Radiol*. 2021; 2021: 6633217. DOI: 10.1155/2021/6633217.
  18. Paprocka J., Machnikowska-Sokołowska M., Gruszczynska K., Emich-Widera E. Neuroimaging of Basal Ganglia in Neurometabolic Diseases in Children. *Brain Sci*. 2020; 10 (11): 849. DOI: 10.3390/brainsci10110849.
  19. Перевощикова А. А., Юркина Н. В., Спичак И. И. Клинический случай болезни Галлервордена — Шпатца. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2022; 2: 92–100.  
*Perevoshchikova A. A., Yurkina N. V., Spichak I. I. Clinical case of Hallervorden-Spatz disease. Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2022; 2: 92–100. (In Russ.)
  20. Белинская В. В., Дутова Т. И. Особенности диагностики болезни Галлервордена — Шпатца (клиническое наблюдение). *Вселенная мозга*. 2021; 2: 7–9.  
*Belinskaya V. V., Dutova T. I. Features of diagnosis of Hallervorden-Spatz disease (clinical observation). Universe of the brain*. 2021; 2: 7–9. (In Russ.)
  21. Rivera D., Roa-Sanchez P., Bidó P., Speckter H., Oviedo J., Stoeter P. Cerebral and cerebellar white matter tract alterations in patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Parkinsonism Relat Disord*. 2022; 98: 1–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.03.017.
  22. Hayflick S. J., Hartman M., Coryell J., et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1230–1233.
  23. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord*. 2015; 8 (1): 1–13. DOI: 10.14802/jmd.14034.
  24. Sharma L. K., Subramanian C., Yun M. K., Frank M. W., White S. W., Rock C. O., Lee R. E., Jackowski S. A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 4399. DOI: 10.1038/s41467-018-06703-2.
  25. Pohane M. R., Dafre R., Sontakke N. G. Diagnosis and Treatment of Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN): A Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15 (9): 46135. DOI: 10.7759/cureus.46135.
  26. Руденская Г. Е., Захарова Е. Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 4 (7): 51–60.  
*Rudenskaya G. E., Zakharova E. Yu. Hereditary neurodegenerations with iron accumulation in the brain. Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 4 (7): 51–60. (In Russ.)
  27. Woo K. A., Kim H. J., Jeon S. H., Park H. R., Park K. W., Lee S. H., Chung S. J., Chae J. H., Paek S. H., Jeon B. Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration-Related Dystonia. *J Mov Disord*. 2022 Sep; 15 (3): 241–248. DOI: 10.14802/jmd.22002
  28. Garcia-Ruiz P. J., Ayerbe J., Vela Desojo L., Feliz C. E., Del Val Fernandez J. Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Case Rep Neurol Med*. 2015; 2015: 245735. DOI: 10.1155/2015/245735.
- Сведения об авторах:**  
**Новикова Лилия Бареевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина 3; [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru)  
**Зюльцле Карина Маратовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3; [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com)  
**Акопян Анаит Погосовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3; [akopian@yandex.ru](mailto:akopian@yandex.ru)  
**Information about the authors:**  
**Lilia B. Novikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University; 3 Lenina Str., Ufa, 450000, Russia; [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru)  
**Karina M. Ziultsle**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University; 3 Lenina Str., Ufa, 450000, Russia; [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com)  
**Anait P. Akopyan**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University; 3 Lenina Str., Ufa, 450000, Russia; [akopian@yandex.ru](mailto:akopian@yandex.ru)
- Поступила/Received 07.10.2024**  
**Поступила после рецензирования/Revised 05.11.2024**  
**Принята в печать/Accepted 12.11.2024**

# Стероидная терапия пациентов с внутричерепной гипертензией при первичных опухолях и метастатическом поражении головного мозга (обзор литературы)

Е. С. Введенская<sup>1</sup>✉

А. М. Мольков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия, [elenavveden@mail.ru](mailto:elenavveden@mail.ru)

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия, [malevich.83@mail.ru](mailto:malevich.83@mail.ru)

## Резюме

**Введение.** У пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга часто развивается синдром внутричерепной гипертензии. У трех четвертей пациентов терапия кортикостероидами уменьшает клинические проявления отека мозга, как правило, в течение 48 часов и является необходимым условием для начала лучевой терапии после операции, особенно у пациентов с опухолями головного мозга со значительным масс-эффектом. Повышение внутричерепного давления значительно ухудшает качество жизни и пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. Применение кортикостероидов у этой категории пациентов не только позволяет провести специальное лечение и улучшает качество жизни, но и бывает необходимо по жизненным показаниям. В настоящее время нет четких подробных рекомендаций и протоколов по применению дексаметазона у пациентов данной группы.

**Материалы и методы.** В статье приводится аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы с целью информирования врачей о существующих подходах и рекомендациях по применению дексаметазона у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга при развитии синдрома внутричерепной гипертензии.

**Обсуждение.** Анализируются различные подходы к выбору тактики терапии дексаметазоном: кому показано назначение дексаметазона, какие оптимальные дозы дексаметазона необходимы при повышении внутричерепного давления, как снижать дозу дексаметазона, как проводить профилактику и терапию нежелательных явлений.

**Заключение.** На всех этапах оказания помощи врач должен стремиться сделать все возможное не только для стабилизации патологического процесса, продления жизни пациента, но и для улучшения ее качества. Клинические случаи в нашей практике требуют индивидуального подхода. Тем не менее врачам требуются базовые знания, которые они могут использовать в своей работе, адаптируя их к конкретной клинической ситуации. Поэтому необходимы разработка и внедрение практического руководства по применению стероидов у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга как в процессе радикального лечения, так и при оказании паллиативной медицинской помощи. Вопросы тактики назначения стероидной терапии следует включить в программу подготовки врачей по паллиативной медицинской помощи, так как они чаще всего курируют пациентов данного профиля.

**Ключевые слова:** метастазы в головной мозг, первичные опухоли головного мозга, стероиды, внутричерепная гипертензия, дексаметазон

**Для цитирования:** Введенская Е. С., Мольков А. М. Стероидная терапия пациентов с внутричерепной гипертензией при первичных опухолях и метастатическом поражении головного мозга (обзор литературы). Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 22-28. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.003>

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



# Steroid therapy in patients with intracranial hypertension from primary brain tumors and brain metastases

Elena S. Vvedenskaya<sup>1</sup>✉

Aleksandr M. Molkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky district of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia, [elenavveden@mail.ru](mailto:elenavveden@mail.ru)

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky district of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia, [malevich.83@mail.ru](mailto:malevich.83@mail.ru)

## Abstract

**Background.** Intracranial hypertension syndrome often develops in patients with brain malignant neoplasms. In three quarters of patients corticosteroid therapy reduces clinical manifestations of cerebral edema, usually within 48 hours, and is a prerequisite for starting radiation therapy after surgery, especially in patients with brain tumors with a significant mass effect. Intracranial hypertension significantly worsens the palliative patient's life quality. The use of corticosteroids in this category of patients not only allows provide special treatment and improves the quality of life, but is also necessary for saving life. Currently, there are no clear detailed recommendations and protocols for the use of dexamethasone in this group of patients.

**Materials and methods.** The article provides an analytical review of foreign and Russian literature in order to inform doctors about existing approaches and recommendations for the use of dexamethasone in patients with malignant brain neoplasms with intracranial hypertension syndrome.

**Discussion.** Some questions of dexamethasone therapy are analyzed: whom dexamethasone is indicated for, what are the optimal doses of dexamethasone for the patients with intracranial hypertension, how to reduce the dose of dexamethasone, how to prevent and treat its adverse events. **Conclusion.** At all stages of medical care doctors should strive to do everything possible to stabilize the disease, prolong life, as well as to improve its quality. All the patients in our practice require an individual approach. However, doctors need basic knowledge that they can use in their work adapting it to a specific clinical situation. Therefore, it is necessary to develop and implement a practical guide for the use of steroids in patients with malignant brain neoplasms both in the process of special treatment and in palliative care. Steroid therapy tactical issues should be included in the training program for palliative care doctors, since they most often supervise this cohort of patients.

**Keywords:** brain metastases, primary brain tumors, steroids, intracranial hypertension, dexamethasone

**For citation:** Vvedenskaya E. S., Molkov A. M. Steroid therapy in patients with intracranial hypertension from primary brain tumors and brain metastases. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.003>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Н**аписание данной статьи врачами, занимающимися оказанием паллиативной специализированной медицинской помощи пациентам онкологического профиля, вызвано тем, что больные с первичными опухолями головного мозга (ПОГМ) и метастазами в головной мозг (МГМ), у которых имеются когнитивные нарушения и неврологический дефицит, вызванный внутричерепной гипертензией, часто не получают стероидной терапии. Препараты, которые не только улучшают качество жизни, но бывают необходимы и по жизненным показаниям, не назначаются своевременно ни онкологом, ни неврологом или терапевтом, ни врачом паллиативной помощи. Очевидно, у врачей недостаточно знаний о показаниях к назначению таких препаратов, о дозах и режиме их применения. Кроме того, в настоящее время нет четких протоколов по применению дексаметазона у данной группы пациентов. Мы понимаем, что все клинические случаи в нашей практике разнообразны и, бесспорно, требуют индивидуального подхода. Тем не менее врачам необходимы базовые знания, которые они могут использовать в своей работе, адаптируя их к конкретной клинической ситуации.

На долю опухолей мозга приходится около 6% всех злокачественных новообразований (ЗНО). Ежегодно в мире выявлялось до 250 тысяч новых случаев ЗНО головного мозга (ГМ) с тенденцией к росту, в 2022 г. зарегистрирован 321 731 случай, в России менее 9000 (8924 в 2018 г. и 8790 в 2023 г.). В нашей стране на протяжении многих лет регистрировалось около

9000 случаев смерти от ЗНО ГМ в год (8120 в 2018 г.) с некоторым снижением абсолютного числа в 2023 г. (7519) [1–3]. Прогноз выживаемости при ЗНО ГМ, согласно опубликованным регистровым данным, неблагоприятный, поэтому показатели смертности, как правило, очень близки к показателям заболеваемости. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания в 2023 г. составил 56,3 года, заболеваемость — 4,14 на 100 тысяч населения [2].

По данным популяционных канцер-регистров частота МГМ составляет 8–10% от всех случаев онкологических заболеваний: при раке легкого — 19,9%, меланоме — 6,5%, раке почки — 6,5%, раке молочной железы — 5,1%, колоректальном раке — 1,8% [4]. Наиболее часто МГМ дают меланомы и мелкоклеточный рак легкого. МГМ выявляются в течение года у 80% пациентов с диссеминированным процессом, у 25–40% онкологических пациентов МГМ выявляются лишь при аутопсии [4].

Течение заболевания у пациентов с МГМ носит в большинстве случаев агрессивный характер. Почти у 80% имеются множественные (более 3 очагов) МГМ на момент постановки диагноза, примерно 10–15% метастатических очагов находятся в глубинных отделах ГМ. У этих пациентов часто имеются клинические проявления неврологической и когнитивной дисфункции, поэтому улучшение функционального статуса и качества жизни так же важно, как и увеличение общей выживаемости (ОВ). Прогноз у пациентов с МГМ неблагоприятный: медиана ОВ без лечения не превышает 1 мес [4].

У пациентов с ПОГМ и МГМ часто развиваются отек ГМ и внутричерепная гипертензия. Повышение внутричерепного давления (ВЧД) значительно ухудшает качество жизни пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. У трех четвертей из них терапия глюкокортикостероидами (ГКС) уменьшает клинические проявления отека мозга, как правило, в течение 48 часов [5].

Таким образом, использование ГКС является необходимым условием для начала лучевой терапии (ЛТ) после операции, особенно у пациентов с опухолями ГМ со значительным масс-эффектом. Первые проявления неврологических нарушений могут быть различными:

- общемозговые и очаговые симптомы нарастают в течение нескольких дней или недель (опухолеподобный вариант);
- очаговые симптомы (афазия, гемипарез, фокальные эпилептики и др.) возникают остро и, как правило, обусловлены кровоизлиянием в опухоль/метастаз или окклюзией мозгового сосуда метастатическим эмболом. Это апоплексический вариант, сходный по своим проявлениям с острым нарушением мозгового кровообращения, такое течение характерно для метастазов хорионкарциномы, меланомы, рака легкого;
- общемозговые и очаговые симптомы имеют волнообразное течение, напоминающее сосудистый или воспалительный процесс (ремиттирующий вариант) [6].

Клиническая картина чаще обусловлена сочетанием очаговых и общемозговых симптомов и зависит от локализации опухоли или метастазов в ГМ, их размеров и степени выраженности перифокального отека. У 40-50% больных возникает головная боль, у 20% — гемипарез, у 14% — нарушения когнитивной функции и поведения, у 12% — фокальные или генерализованные судороги, у 7% — атаксия, у 16% — другие симптомы. У 3-7% пациентов наблюдается бессимптомное течение, когда метастазы выявляют лишь при выполнении контрольной компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ или МРТ) [6].

Перифокальный отек нередко увеличивает объем мозга гораздо больше, чем сама опухоль, приводя к повышению ВЧД, что проявляется общемозговыми симптомами:

- головная боль, нередко диффузная, усиливающаяся при перемене положения головы и туловища и сочетающаяся с головокружением;
- тошнота и рвота, которые часто возникают на высоте головной боли и могут быть ранним признаком метастатического поражения ГМ;
- застойные диски зрительных нервов при исследовании глазного дна.

Тремя основными проявлениями внутричерепной гипертензии являются сонливость, угнетенное сознание, двоение в глазах, преходящие эпизоды нарушения зрения, стойкая икота. На критическое повышение ВЧД указывает и триада Кушинга: повышение систолического артериального давления, брадикардия и урежение частоты дыхания. Внутричерепная гипертензия может привести к диффузной ишемии мозга и ущемлению или вклиниванию мозговой ткани в вырезку намета мозжечка (транстенториальное вклинение), в большое затылочное отверстие или под мозговой серп. Чаще всего это и является непосредственной причиной смерти больных [6]. Таким образом, лечение, направленное на уменьшение отека мозга и ВЧД с помощью ГКС, является

неотъемлемым аспектом практически на всех этапах терапии, а также при оказании паллиативной медицинской помощи.

Кортикостероидом выбора обычно является дексаметазон в силу его эффективности, минимальной минералокортикоидной активности, длительного периода полувыведения. Однако, несмотря на широкое применение дексаметазона, число проведенных перспективных клинических испытаний с целью определения оптимальной дозы и режима его назначения пациентам с ПОГМ и МГМ ограничено, рекомендаций для клинической практики по этому вопросу недостаточно.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье приводится аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы с целью информирования врачей о существующих подходах и рекомендациях по применению дексаметазона у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности, ПОГМ и МГМ при развитии синдрома внутричерепной гипертензии.

Членами канадской Экспертной группы по изучению опухолей центральной нервной системы (ЦНС) провинции Альберта были разработаны рекомендации/руководство по использованию дексаметазона у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности (ГВСЗ), в котором рассматриваются основные подходы к назначению и принципы применения дексаметазона, а также вопросы профилактики и терапии побочных эффектов у пациентов с ГВСЗ [7].

Авторы на основе анализа литературы и собственного опыта дают ответы на следующие вопросы [7]:

*Кому показано назначение дексаметазона?*

Лечение дексаметазоном рекомендуется для облегчения симптомов у данной группы пациентов только при наличии отека ГМ.

*В каких дозах использовать дексаметазон при повышении ВЧД?*

Дозы дексаметазона могут быть различными, что определяется особенностями опухоли, стадией развития, планом лечения, состоянием пациента. Литературные данные по вопросам использования дексаметазона у пациентов с ГВСЗ ограничены и противоречивы и в основном касаются пациентов с МГМ.

В обзоре, описывающем практику назначения препаратов онкологами и специалистами по паллиативной помощи своим пациентам, А. Sturdza и соавт. сообщили, что 45% опрошенных врачей обычно назначают дексаметазон в фиксированной дозе 16 мг в день всем пациентам с МГМ. При назначении препарата в дозе, отличной от 16 мг в день, врачи учитывали наличие или отсутствие, а также характер симптомов, виды неврологических дефицитов и степень отека ГМ [8].

В. М. Millar и соавт. провели анализ историй болезни 88 пациентов с МГМ. Результаты показали, что у пациентов, получавших 16 или более мг дексаметазона в день и менее 16 мг в день, частота побочных эффектов значительно различалась и составила соответственно 91% и 65% ( $p = 0,006$ ) [9].

В систематическом обзоре двадцати одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) по вопросам радиотерапии всего мозга у пациентов с множественными МГМ В. М. Millar и соавт. сообщили, что из восемнадцати исследований, документирующих использование стероидов, только пять предоставили подробную информацию о типе

и дозе стероида. Чаще всего использовался дексаметазон, причем дозы в четырех исследованиях колебались от 8 мг до 16 мг в день; в одной работе сообщалось о применении преднизолона в дозе 40 мг в день [9].

В двух последовательных РКИ при участии 96 пациентов с МГМ сравнились результаты применения внутрь 4, 8 и 16 мг дексаметазона ежедневно. Более выраженные побочные эффекты наблюдались у пациентов, получавших 16 мг в день, без значительного улучшения состояния и работоспособности по шкале Карновского по сравнению с получавшими более низкие дозы. Авторы пришли к выводу, что у большинства пациентов более низкие дозы 4 или 8 мг в день оказывают эквивалентный эффект, корригирующий неврологический дефицит [10].

В ретроспективных исследованиях и обзорах сообщается, что чаще всего начальная доза дексаметазона составляет от 8 мг до 16 мг в день [8, 11-13].

В недавнем обзоре роли стероидов в терапии пациентов с МГМ Т. С. Ryken с соавт. пришли к выводу, что пациентам, требующим только симптоматического лечения, следует назначать начальную дозу 4-8 мг в день. Если у пациента есть тяжелые симптомы, связанные с повышенным ВЧД, доза может быть увеличена до 16 мг в день или выше [14].

Авторы двух обзоров рекомендуют при внезапном появлении неврологических симптомов, вызванных опухолью ГМ или поражением спинного мозга, назначать начальную внутривенную нагрузочную дозу дексаметазона 10-20 мг, после чего проводить лечение поддерживающей дозой дробно в течение дня внутрь или внутривенно по 4-24 мг в день [15, 16].

Судя по данным литературы, мнения исследователей о распределении суточной дозы дексаметазона в течение дня у пациентов с опухолями ГМ неоднозначны. А. Sturdza и соавт. сообщили, что среди респондентов наиболее часто пациентам с МГМ дексаметазон назначался в начальной дозе 4 мг четыре раза в день. Такой же режим назначения предлагают другие исследователи [8, 17, 18].

Вся суточная доза дексаметазона (4-8 мг) может назначаться за один прием ежедневно утром. Однако, если применяются дозы более 8 мг, можно распределить их на 2-3 приема утром и днем. Назначение ГКС в вечерние часы нежелательно, поскольку может вызвать кортикостероид-индуцированную бессонницу [19]. Однако могут быть условия, которые диктуют необходимость назначения препарата в вечерние часы.

На основании данных литературы в сочетании с экспертным мнением члены канадской Экспертной группы по изучению опухолей ЦНС провинции Альберта для пациентов с наличием показаний после биопсии или хирургической резекции ПОГМ рекомендуют максимальную начальную дозу 16 мг в день, вводимую четырьмя равными суточными дозами [7].

Согласно утвержденным в 2008 г. и действующим в настоящее время рекомендациям Конгресса нейрохирургов (США), лечение дексаметазоном пациента с ПОГМ необходимо начинать с дозы 16 мг/сут, разделенной на 4 приема [20, 21].

*Когда рекомендуется снижать дозу дексаметазона?*

У большинства пациентов уменьшение патологической симптоматики начинается в течение нескольких часов после введения дексаметазона, с максимальным действием препарата через 24-72 часа [15]. Длительное использование дексаметазона очень часто приводит к появлению побочных эффектов, существует риск подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

системы. Поэтому дозу дексаметазона следует снижать, как только симптомы начнут купироваться [15, 16, 22].

Опубликованные данные и рекомендации по оптимальному режиму снижения дозы также различаются. В целом наиболее часто предлагается постепенное снижение дозы в течение 2-4 недель для предотвращения симптомов рикошета с более длительными периодами для пациентов, требующих симптоматической терапии [8-10].

В некоторых публикациях рекомендуется снижать дозу до тех пор, пока не будет достигнута физиологическая доза, эквивалентная 20 мг кортизола в день, что может составлять 0,25 мг дексаметазона [22, 23]. В других публикациях утверждается, что режим снижения дозы определяется в зависимости от регресса симптомов и состояния пациента [24, 25].

Медленное, быстрое или индивидуальное снижение может быть начато в хирургическом отделении и продолжено онкологом или радиологом после выписки из стационара. Медленное снижение — отмена по 4 мг два раза в день (всего 8 мг) в течение 7 дней, затем по 2 мг два раза в день (всего 4 мг) в течение 7 дней, затем по 1 мг два раза в день (2 мг) в течение 7 дней, затем 1 мг один раз в день в течение 7 дней. Быстрое снижение позволяет скорее снижать дозу дексаметазона, отменяя его через 3 дня после операции [7]. Постоянно продолжается наблюдение за пациентом, за проявлениями внутричерепной гипертензии, и если они возникают, приходится возвращаться к предыдущей дозе [7].

После завершения снижения дозы пациентам, требующим только симптоматического лечения, можно либо возобновить, либо продолжить прием дексаметазона по 0,5 мг в день на протяжении всей последующей ЛТ. Пациенты с опухолями высокой степени злокачественности, нуждающиеся только в симптоматической терапии, или с низкой ожидаемой продолжительностью жизни также могут продолжать прием дексаметазона по 0,5-1,0 мг в день после ЛТ [7].

Все пациенты должны наблюдаться на предмет развития надпочечниковой недостаточности, если происходит быстрая отмена дексаметазона или если дексаметазон используется в течение длительного времени. При необходимости проводится консультация эндокринолога.

Профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» А. В. Природов с соавт. отмечают, ссылаясь на иностранные источники, что чем выше доза дексаметазона и продолжительнее лечение, тем более медленной и постепенной должна быть отмена препарата. В настоящее время предложено несколько схем постепенного снижения дозы дексаметазона с полной его отменой. Например, на фоне клинической стабильности при длительности терапии до двух недель в дозе 4-8 мг рекомендовано снижение дозы на 2 мг каждые 3 дня до суточной дозы 2 мг, а затем сохранение минимальной (1 мг/сут) дозировки 3 дня с последующей отменой. При приеме дексаметазона свыше двух недель в суточной дозе более 8 мг рекомендуется каждые 5-7 дней снижать дозу на 2 мг, доведя ее до 2 мг/сут и сохраняя минимальную (1 мг/сут) дозу 5-7 дней с последующей отменой [21, 26].

*В чем заключаются профилактика и терапия нежелательных явлений?*

Терапия дексаметазоном часто приводит к побочным эффектам. Чем продолжительнее стероидная терапия,



тем чаще встречаются осложнения, а длительное лечение (более 3 недель) связано и с токсическим действием [27]. Гипоальбуминемия также увеличивает риск стероидной токсичности, поскольку возрастает процентное содержание свободного стероида; такая токсичность наблюдалась у пациентов с уровнями альбумина менее 25 г/л [28].

Наиболее частыми осложнениями стероидной терапии являются гипергликемия, миопатия, желудочно-кишечные осложнения, раздражительность, беспокойство и бессонница. Гипергликемия была зарегистрирована у 72% пациентов с ПОГМ, получавшими дексаметазон, что, возможно, отрицательно повлияло и на прогноз этих пациентов [12, 29, 30].

Кроме того, ГКС обладают катаболическим действием, что приводит к атрофии мышц за счет снижения синтеза белка и увеличения скорости его катаболизма [31]. Симптомы стероидной миопатии встречаются примерно у 10% пациентов, чаще у пожилых и после длительного использования высоких доз ГКС [32]. Стероидная миопатия проявляется проксимальной мышечной слабостью и атрофией, прежде всего мышц тазового пояса. По мере прогрессирования процесс может распространяться на проксимальные мышцы рук и шеи. Также могут пострадать и дыхательные мышцы, что у пациентов с тяжелой миопатией приводит к появлению одышки. Стероидная миопатия может развиваться всего за 2–3 недели у пациентов, принимающих 16 мг дексаметазона ежедневно, ее появление однозначно коррелирует с общей дозой стероидов. Симптомы миопатии могут регрессировать после прекращения приема стероидов, что, как правило, наблюдается в течение нескольких дней или месяцев [27, 33].

Идут споры о том, обладает ли терапия стероидами высоким риском развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Результаты проведенных двух крупных метаанализов оказались противоречивыми. J. Messer и соавт. проанализировали 3064 истории получавших кортикостероиды пациентов, которые прошли обследование на предмет язвенной болезни. Относительный риск развития пептических язв составил 2,3 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–3,7], а относительный риск желудочно-кишечного кровотечения составил 1,5 (95% ДИ 1,1–2,2) [34].

Обзор Н. О. Conn и Т. Poynard показал статистически незначимые результаты, где относительный риск развития пептических язв составил 1,3 (95% ДИ 0,8–2,1) и кровотечений — 1,2 (95% ДИ 0,7–2,2). Авторы отметили, что частота развития пептических язв положительно коррелировала с дозой и продолжительностью терапии [35]. У пациентов, одновременно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, риск развития пептических язв выше в 4–7 раз [36]. Частота появления язв и кровотечений выше у принимающих антикоагулянты и у пациентов, у которых в анамнезе имелись эпизоды кровотечения из верхних отделов ЖКТ [27].

На фоне приема дексаметазона могут встречаться легкие нарушения психики — беспокойство, раздражительность и бессонница. Частота этих побочных эффектов колеблется от 13% до 62%. Из тяжелых осложнений отмечалось появление мании, депрессии и психоза, частота которых составляет 5,7% (диапазон: 1,6–50%). Большинство психических реакций возникают в течение первой недели стероидной терапии при использовании высоких доз. ГКС в высоких дозах также могут

вызывать когнитивные нарушения, которые проходят после прекращения их приема [38].

При проведении поиска российских рекомендаций по данной теме нашлось одно отечественное руководство, в котором есть краткое описание принципов назначения дексаметазона пациентам с ПОГМ [25]. Разработаны и практические руководства по лечению МГМ, в которых есть очень краткие разделы по применению дексаметазона [4, 39, 40].

По интересующему нас вопросу заслуживают особого внимания рекомендации профессора А. П. Голанова и соавт. по лечению пациентов с МГМ, опубликованные в 2016 г., в них существует краткий раздел «14.2. Стероидная терапия», который может быть взят за основу всеми врачами для корректного назначения стероидов пациентам с МГМ, а также клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов, Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии «Метастатическое поражение головного мозга», опубликованные в 2018 г. [4, 40]. В 2021 г. теми же авторами разработаны практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга, опубликованные в журнале «Злокачественные опухоли» [39].

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа литературы, прежде всего имеющихся кратких российских рекомендаций, можно сформулировать следующие положения, которые может использовать врач в своей практике:

- Целью стероидной терапии пациентов с ПОГМ и МГМ является ликвидация или временное облегчение степени выраженности симптомов, связанных с повышением ВЧД и вторичным отеком ГМ.
- Не рекомендуется проведение стероидной терапии у пациентов с МГМ без клинических симптомов и проявлений масс-эффекта.
- Лечение пациентов с ПЗОГ необходимо начинать с дозы дексаметазона 16 мг/сут, разделенной на 4 приема.
- Пациентам с МГМ с умеренно выраженными симптомами рекомендуется назначение стероидной терапии (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов в дозе, минимально достаточной для купирования симптомов, которая обычно составляет 4–8 мг в сутки.
- Для пациентов с МГМ при прогрессировании симптоматики и нарастании отека ГМ начальная доза дексаметазона составляет от 16 мг/сутки. В таких случаях также следует использовать осмотические диуретики (маннитол) под контролем показателей электролитного баланса.
- Дозы дексаметазона снижают постепенно, в течение 2 недель и более, с учетом индивидуальной симптоматики и осложнений стероидной терапии. В отдельных случаях возможно длительное применение дексаметазона в поддерживающих дозах (0,5–4 мг/сутки). Снижение доз или отмена дексаметазона до хирургического лечения и/или проведения лучевого лечения нецелесообразны.

• Суточную дозу дексаметазона рекомендуется разделять на 1–3 приема внутрь или внутримышечно с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 14–15 часов, поскольку более поздний прием может вызвать кортикостероид-индуцированное возбуждение и нарушение сна.

• Пациентам, которым показано только симптоматическое лечение, следует назначать начальную дозу 4–8 мг в день. При тяжелых симптомах, связанных с повышенным ВЧД, доза может быть увеличена до 16 мг в день или выше. Доза определяется состоянием больного, тяжестью проявлений неврологического дефицита и психотических реакций, прогнозом в отношении жизни и индивидуальными задачами оказания паллиативной медицинской помощи.

• Побочные эффекты дексаметазона встречаются часто, их частота и тяжесть возрастают с увеличением дозы и продолжительности терапии. Необходимо помнить о возможных побочных эффектах, осуществлять тщательный контроль за состоянием пациента, профилактику осложнений и своевременное изменение тактики лечения.

• Терапию стероидами необходимо сочетать с приемом ингибиторов протонной помпы, контролем уровня глюкозы в крови.

• Первичное назначение стероидов пациентам данной группы с планированием режима и дозы является прерогативой нейрохирурга, прежде всего для пациентов с ПОГМ и получающих радикальное лечение. Врачам других специальностей следует пройти обучение по данному вопросу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с ПОГМ и МГМ является трудной задачей. На всех этапах оказания помощи врач должен стремиться сделать все возможное не только для стабилизации процесса, продления жизни, но и для улучшения ее качества. Данная когорта пациентов нуждается в поддерживающей/паллиативной помощи с момента постановки диагноза. Клинические случаи в нашей практике сложны, разнообразны и, бесспорно, требуют индивидуального подхода. Тем не менее врачам необходимы базовые знания, которые они могут использовать в своей работе, адаптируя их к конкретной клинической ситуации. В настоящее время дексаметазон назначается врачами в дозах от 4 до 32 мг/сут (в среднем 16 мг) с различной кратностью, часто без учета полной клинической картины, а порой не назначается даже при наличии показаний. Поэтому необходимы разработка и внедрение практического руководства по применению стероидов у пациентов с ПОГМ и с МГМ как в процессе радикального лечения, так и при оказании паллиативной медицинской помощи. Вопросы тактики назначения стероидной терапии пациентам с ПОГМ и МГМ следует включить в программу подготовки врачей паллиативной помощи, так как они чаще всего курируют пациентов данного профиля. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Введенская Е. С., Мольков А. М.  
Написание текста — Введенская Е. С., Мольков А. М.  
Обзор литературы — Введенская Е. С., Мольков А. М.  
Редактирование — Введенская Е. С.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Введенская Е. С., Мольков А. М.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Vvedenskaya E. S., Molkov A. M.  
Text development — Vvedenskaya E. S., Molkov A. M.  
Literature review — Vvedenskaya E. S., Molkov A. M.  
Editing — Vvedenskaya E. S.  
Approval of the final version of the article — Vvedenskaya E. S., Molkov A. M.

## Литература/References

1. Cancer incidence in five continents. Vol. XII. WHO. Cancer today. 2022 (Доступно: [https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1)).
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprin et al. Moscow: P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology. Branch of FSBI "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2024. 276 p. (In Russ.)
3. Мерабишвили В. М., Кальяно К., Вальков М. Ю., Дяченко А. А. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. Вопросы онкологии. 2020; (66): 489–499. Merabishvili V. M., Kalyango K., Valkov M. Yu. A., Dyachenko A. A. Epidemiology and survival of patients with malignant neoplasms of the brain (C71). A population study. Voprosy onkologii. 2020; (66): 489–499.
4. Голанов А. В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Трунин Ю. Ю. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2016; 80 (2): 35–46. Golanov A. V., Banov S. M., Ilyalov S. R., Trunin Yu. Yu., et al. Radiosurgical treatment of brain metastases. Prognostic factors of overall survival and intracranial recurrences. Voprosy neurohirurgii imeni N. N. Burdenko. 2016; 80 (2): 35–46. (In Russ.)
5. Drappatz J., Schiff D., Kesari S., Norden A. D., Wen P. Y. Medical management of brain tumor patients. Neuro I Clin. 2007; 25: 1035–1071.
6. Аleshin В. А., Бекяшев А. Х., Белов Д. М. и др. Практические рекомендации по лечению больных с метастатическими опухолями головного мозга. RUSSCO, 2014. С. 75. Aleshin V. A., Bekyashev A. H., Belov D. M., et al. Practical recommendations for the treatment of patients with metastatic brain tumors. RUSSCO, 2014. P. 75. (In Russ.)
7. Kostaras X., Cusano F., Kline G. A., Roa W., Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2014; 21 (3): e493–503. DOI: 10.3747/co.21.1769. PMID: 24940109; PMCID: PMC4059813.
8. Sturdza A., Millar B. A., Bana N., et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. Support Care Cancer. 2008; 16: 1041–1048.
9. Millar B. M., Bezjak A., Tsao M., Sturdza A., Laperriere N. Defining the impact and contribution of steroids in patients receiving whole-brain irradiation for cerebral metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004; 16: 339–44.
10. Vecht C. J., Hovestadt A., Verbiest H. B., van Vliet J. J., van Putten W. L. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. Neurology. 1994; 44: 675–680.
11. Lagerwaard F. J., Levendag P. C., Nowak P. J., Eijkenboom W. M., Hanssens P. E., Schmitz P. I. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43: 795–803.
12. Hempen C., Weiss E., Hess C. F. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side effects? Support Care Cancer. 2002; 10: 322–328.
13. Soffietti R., Ruda R., Mutani R. Management of brain metastases. J Neurol. 2002; 249: 1357–1369.
14. Ryken T. C., McDermott M., Robinson P. D., et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010; 96: 103–114.

15. Dietrich J., Rao K., Pastorino S., Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4: 233-242.
16. Roth P., Wick W., Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23: 597-602.
17. Weissman D. E., Janjan N. A., Erickson B., et al. Twice-daily tapering dexamethasone treatment during cranial radiation for newly diagnosed brain metastases. *J Neurooncol*. 1991; 11: 235-239.
18. Wolfson A. H., Snodgrass S. M., Schwade J. G., et al. The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. *Apilotprospectivetrial*. *Am J Clin Oncol*. 1994; 17: 234-238.
19. Основы паллиативной помощи. Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2020. С. 42. Fundamentals of palliative care. Edited by R. Twycross, E. Wilcock. Moscow: Charitable Foundation for Hospice Care "Vera", 2020. P. 42. (In Russ.)
20. Olson J. J., Ryken T. Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: introduction. *J Neurooncol*. 2008; 89 (3): 255-258. DOI: 10.1007/s11060-008-9595-4.
21. Природов А. В., Соловьева П. И., Хрипун И. А., Микаилов М. М. Противоотечная терапия глюкокортикоидами у пациентов с глиомами: за и против. *Нейрохирургия*. 2023; 25 (2): 106-113. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-2-106-113>. Prirodov A. V., Soloveva P. I., Khripun I. A., Mikhailov M. M. Anti-edema therapy with glucocorticoids in patients with gliomas: pros and cons. *Neirokhirurgiya*. 2023; 25 (2): 106-113. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-2-106-113>. (In Russ.)
22. Nahaczewski A. E., Fowler S. B., Hariharan S. Dexamethasone therapy in patients with brain tumors — a focus on tapering. *J Neurosci Nurs*. 2004; 36: 340-343.
23. Szabo G. C., Winkler S. R. Withdrawal of glucocorticoid therapy in neurosurgical patients. *Surg Neurol*. 1995; 44: 498.
24. Nabors B., Portnow J., Hattangadi-Gluth J., Horbinski C. NCCN CNS tumor guidelines update for 2023. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (12): 2114-2116. DOI: 10.1093/neuonc/noad169. PMID: 37706665; PMCID: PMC10708932.
25. Улитин А. Ю., Мацко М. В., Кобяков Г. Л., Проценко С. А., Желудкова О. Г., Рыжова М. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022; 113-140 (том 12): 120-121. Ulitin A. Yu., Matsko M. V., Kobaykov G. L., Protsenko S. A., Zheludkova O. G., Ryzhova M. V., et al. Practical recommendations on drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2022; 113-140 (Vol. 12): 120-121. (In Russ.)
26. Barbero-Bordallo N., Gomez-Vicente L. Use of steroids in neurooncology. *Rev Neurol*. 2019; 68 (9): 389-397. DOI: 10.33588/rn.6809.2019083.
27. Batchelor T. T., Byrne T. N. Supportive care of brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006; 20: 1337-1361.
28. Weissman D. E., Dufer D., Vogel V., Abeloff M. D. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol*. 1987; 5: 125-128.
29. Derr R. L., Ye X., Islas M. U., Desideri S., Saudek C. D., Grossman S. A. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1082-1086.
30. McGirt M. J., Chaichana K. L., Gathinji M., et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery*. 2008; 63: 286-291.
31. Pereira R. M., Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011; 78: 41-44.
32. Wen P. Y., Schiff D., Kesari S., Drappatz J., Gigas D. C., Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 2006; 80: 313-332.
33. Frieze D. A. Musculoskeletal pain associated with corticosteroid therapy in cancer. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14: 256-260.
34. Messer J., Reitman D., Sacks H. S., Smith H. Jr., Chalmers T. C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med*. 1983; 309: 21-24.
35. Conn H. O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: metaanalysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994; 236: 619-632.
36. Fardet L., Kassir A., Cabane J., Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007; 30: 861-881.
37. Poetker D. M., Reh D. D. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43: 753-768.
38. Насхлеташвили Д. Р., Банов С. М., Бекяшев А. Х., Борисова Т. Н., Ветлова Е. Р., Голанов А. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; 08 (11). Naskhletashvili D. R., Banov S. M., Bekyashev A. H., Borisova T. N., Velova E. R., Golanov A. V., et al. Practical recommendations on drug treatment of metastatic brain tumors. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2021; 08 (11). (In Russ.)
39. Метастатическое поражение головного мозга. Клинические рекомендации. Ассоциация нейрохирургов России Ассоциация онкологов России Российское общество клинической онкологии. 2018. Metastatic lesions of the brain. Clinical recommendations. Association of Neurosurgeons of Russia Association of Oncologists of Russia Russian Society of Clinical Oncology. 2018. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Введенская Елена Станиславовна**, к.м.н., онколог, заведующая отделением паллиативной специализированной медицинской помощи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода»; Россия, 603157, Нижний Новгород, ул. Берёзовская, 85А; [elenavveden@mail.ru](mailto:elenavveden@mail.ru)

**Мольков Александр Михайлович**, анестезиолог-реаниматолог высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, анестезиолог отделения паллиативной специализированной медицинской помощи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода»; Россия, 603157, Нижний Новгород, ул. Берёзовская, 85А; [malevich.83@mail.ru](mailto:malevich.83@mail.ru)

## Information about the authors:

**Elena S. Vvedenskaya**, *Oncologist, Head of the Palliative Specialized Medical Care Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky district of Nizhny Novgorod; 85A Berezovskaya str., Nizhny Novgorod, 603157, Russia; elenavveden@mail.ru*

**Aleksandr M. Molkov**, *Anesthesiologist-Reanimatologist of the highest category, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation, Anesthesiologist of the Department of Palliative Specialized Medical Care, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky district of Nizhny Novgorod; 85A Berezovskaya str., Nizhny Novgorod, 603157, Russia; malevich.83@mail.ru*

Поступила/Received 02.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 05.11.2024

Принята в печать/Accepted 08.11.2024



# Сравнительная характеристика значений интерлейкина-6 в сыворотке крови и ликворе у больных серозным и гнойным менингитом

Я. С. Ульянова<sup>1</sup>

П. Д. Урусова<sup>2</sup>

В. В. Проворова<sup>3</sup>

Э. Ф. Аглетдинов<sup>4</sup>

С. Л. Рыжикова<sup>5</sup>

О. В. Мельникова<sup>6</sup>

Е. И. Краснова<sup>7</sup> ✉

Т. А. Колпакова<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2132-6048>

<sup>2</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [polina.urusowa20114@gmail.com](mailto:polina.urusowa20114@gmail.com)

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия, [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>

<sup>4</sup> Акционерное общество «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия, [agletdinov@vector-best.tu](mailto:agletdinov@vector-best.tu), <https://orcid.org/0000-0002-6256-2020>

<sup>5</sup> Акционерное общество «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия, [ryzhikova@vector-best.ru](mailto:ryzhikova@vector-best.ru), <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>

<sup>6</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru)

<sup>7</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>

<sup>8</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [t.a.Kolpakova@yandex.ru](mailto:t.a.Kolpakova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9718-2020>

## Резюме

**Введение.** При нейроинфекциях вследствие бактериемии или вирусемии возникает генерализованный васкулит, в том числе и церебральных сосудов, что обуславливает развитие дисфункции эндотелия. Это способствует возникновению тромбоза сосудов, нарушению сосудистой регуляции, стимулирует нейровоспаление за счет увеличения секреции провоспалительных цитокинов из иммунных и нейрональных клеток, таких как микроглия и астроциты. Предполагается, что активация микроглии играет важную роль в гибели нейрональных клеток за счет высвобождения провоспалительных медиаторов. Ведущую роль в развитии ответа острой фазы играют интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей альфа и факторы, активизирующие и тормозящие деятельность макрофагов.

**Цель работы.** Проведено сравнение лабораторных показателей уровня лейкоцитов в периферической крови и биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6 в сыворотке крови) и уровня интерлейкина-6 в ликворе у пациентов с менингитом различной этиологии и больных без воспалительных изменений в центральной нервной системе. В исследовании участвовал 151 пациент, госпитализированный в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» в 2023-2024 гг. с подозрением на серозный или гнойный менингит. У всех больных проводилась оценка лабораторных показателей крови и спинномозговой жидкости, по результатам которых пациенты были разделены на две группы: больные нейроинфекциями различной этиологии с плеоцитозом в ликворе более 15 и пациенты без воспалительных изменений в центральной нервной системе.

**Результаты.** В ходе исследования у пациентов с нейроинфекциями выявлено увеличение в различной степени показателя интерлейкина-6 в цереброспинальной жидкости, установлена прямая корреляционная связь между уровнем плеоцитоза

и значениями интерлейкина-6 в ликворе. Также выявлено статистически значимое увеличение концентрации интерлейкина-6 в цереброспинальной жидкости в острой стадии гнойных и серозных менингитов, что свидетельствует о непосредственной выработке интерлейкина-6 клетками нейроглии, выполняющими функцию макрофагов в центральной нервной системе.

**Ключевые слова:** нейроинфекции, серозный менингит, гнойный менингит, ликворограмма, интерлейкин-6

**Для цитирования:** Ульянова Я. С., Урусова П. Д., Проворова В. В., Аглетдинов Э. Ф., Рыжикова С. Л., Мельникова О. В., Краснова Е. И., Колпакова Т. А. Сравнительная характеристика значений интерлейкина-6 в сыворотке крови и ликворе у больных серозным и гнойным менингитом. *Лечащий Врач*. 2025; 4 (28): 29-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.004>

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

## Comparative characteristics of serum and cerebrospinal interleukin-6 values in patients with serous and purulent meningitis

Yana S. Ulyanova<sup>1</sup>

Polina D. Urusova<sup>2</sup>

Veronika V. Provorova<sup>3</sup>

Eduard F. Agletdinov<sup>4</sup>

Svetlana L. Ryzhikova<sup>5</sup>

Olga V. Melnikova<sup>6</sup>

Elena I. Krasnova<sup>7</sup> ✉

Tatiana A. Kolpakova<sup>8</sup>

<sup>1</sup> City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2132-6048>

<sup>2</sup> City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [polina.urusowa20114@gmail.com](mailto:polina.urusowa20114@gmail.com)

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>

<sup>4</sup> Vector-Best Joint Stock Company, Novosibirsk, Russia, [agletdinov@vector-best.ru](mailto:agletdinov@vector-best.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6256-2020>

<sup>5</sup> Vector-Best Joint Stock Company, Novosibirsk, Russia, [ryzhikova@vector-best.ru](mailto:ryzhikova@vector-best.ru), <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>

<sup>6</sup> City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru)

<sup>7</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>

<sup>8</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [t.a.Kolpakova@yandex.ru](mailto:t.a.Kolpakova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9718-2020>

### Abstract

**Background.** In neuroinfections due to bacteremia or viremia, generalized vasculitis occurs, including cerebral vessels, which causes the development of endothelial dysfunction. This contributes to vascular thrombosis, impaired vascular regulation, and stimulates neuroinflammation by increasing the secretion of proinflammatory cytokines from immune and neuronal cells such as microglia and astrocytes. Microglia activation is thought to play an important role in neuronal cell death through the release of proinflammatory mediators. Interleukins, interferons, tumor necrosis factor alpha, and factors that activate and inhibit macrophage activity play a leading role in the development of the acute phase response.

**Objective.** Comparison of laboratory parameters of the level of leukocytes in the peripheral blood and biochemical markers of inflammation (CRP, ferritin, IL-6 in the blood serum) and the level of IL-6 in the cerebrospinal fluid in patients with meningitis of various etiologies and patients without inflammatory changes in the central nervous system. The study involved 151 patients hospitalized at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "GIKB No. 1" in 2023-2024 with suspected serous or purulent meningitis. In all patients, laboratory parameters of blood and CSF were assessed, according to the results of which the patients were divided into two groups: patients with neuroinfections of various etiologies with pleocytosis in the cerebrospinal fluid of more than 15 and patients without inflammatory changes in the central nervous system.

**Results.** The study revealed an increase in varying degrees of IL-6 in the cerebrospinal fluid in patients with neuroinfections, and a direct correlation was established between the level of pleocytosis and IL-6 values in the cerebrospinal fluid. A statistically significant increase in the concentration of IL-6 in the cerebrospinal fluid in the acute stage of purulent and serous meningitis was also revealed, which indicates the direct production of IL-6 by neuroglial cells that perform the function of macrophages in the central nervous system.

**Keywords:** neuroinfections, serous meningitis, purulent meningitis, cerebrospinal fluid, interleukin-6

**For citation:** Ulyanova Ya. S., Urusova P. D., Provorova V. V., Agletdinov E. F., Ryzhikova S. L., Melnikova O. V., Krasnova E. I., Kolpakova T. A. Comparative characteristics of serum and cerebrospinal interleukin-6 values in patients with serous and purulent meningitis. *Lechaschi Vrach*. 2025; 4 (28): 29-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.004>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Н**ейроинфекции — тяжелые воспалительные поражения оболочек и/или вещества головного и спинного мозга бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной этиологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, менингитом ежегодно заболевает около 5 млн человек [1]. У каждого десятого инфицированного — преимущественно детей и молодых людей — бактериальный менингит заканчивается летальным исходом, а у каждого пятого вызывает стойкую инвалидность, проявляющуюся эпилепсией, потерей слуха и зрения, параличами и когнитивными расстройствами [1, 2].

При нейроинфекциях вследствие бактериемии или вирусемии возникает генерализованный васкулит, в том числе и церебральных сосудов, что обуславливает развитие дисфункции эндотелия. Это способствует возникновению тромбоза сосудов, нарушению сосудистой регуляции, стимулирует нейровоспаление за счет увеличения секреции провоспалительных цитокинов из иммунных и нейрональных клеток, таких как микроглия и астроциты. Предполагается, что активация микроглии играет важную роль в гибели нейрональных клеток за счет высвобождения провоспалительных медиаторов. Ведущую роль в развитии ответа острой фазы играют следующие цитокины: интерлейкины — ИЛ (главным образом ИЛ-1 и ИЛ-6), интерфероны — ИФН ( $\alpha$ ,  $\beta$  и особенно  $\gamma$ ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и факторы, активизирующие и тормозящие деятельность макрофагов.

Образующиеся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и другие цитокины усиливают основные функции нейтрофилов, макрофагов, натуральных киллеров, Т- и В-лимфоцитов [3]. Предварительное исследование продемонстрировало индукцию ответа клеток Th2 во время активного процесса заболевания при бактериальном менингите, характеризующимся повышенными уровнями ИЛ-4 и ИЛ-6 со снижением продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2. Известно, что уровень индуцированных моноцитами ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 коррелирует с регуляцией функции церебральных эндотелиальных клеток. Исследования показали, что значения ИЛ-6 в спинномозговой жидкости

повышены у большинства пациентов с нейроинфекциями и редко у пациентов без инфекции центральной нервной системы (ЦНС) [4].

Уровень ИЛ-6 в ликворе повышается как вследствие проникновения через поврежденный гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ) из периферической крови (что, по-видимому, не является основной причиной повышения его в ликворе при нейроинфекциях) [5-7], так и образования в ЦНС периваскулярными макрофагами мозга, астроцитами, тканевыми базофилами, клетками микроглии и олигодендроцитами [6, 8].

По данным литературы, уровень острофазовых белков и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ликворе коррелирует со степенью тяжести заболевания, а также уровнем глюкозы в ликворе при бактериальном менингите [4, 9] и плеоцитоза при вирусном и бактериальном менингитах [8, 10-11]. Установлено, что чем выше значения ИЛ-6, тем тяжелее протекает гнойный менингит и тем более увеличиваются риски неблагоприятного исхода заболевания [12-13]. Многими авторами установлен факт значительного повышения уровня ИЛ-6 в ликворе при гнойном менингите [5, 14-18], что, с одной стороны, носит защитный характер, а с другой — негативный, так как при чрезмерной реакции усиливает иммуноопосредованное поражение клеток ЦНС. При туберкулезном менингите корреляция уровня ИЛ-6 с исходом не доказана [19], при вирусном менингите получены противоречивые данные [11, 20-21].

Анализ литературы показал, что определение значений ИЛ-6 может быть информативным в ранней диагностике нейроинфекций, прогнозе их тяжести и исходов [4-5, 12-13, 18, 22-26], а также дифференциации бактериального и вирусного менингита [27-28].

Целью настоящего исследования было провести сравнение степени отклонения от лабораторной нормы уровней лейкоцитов в периферической крови и биохимических маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), ферритина, ИЛ-6 в сыворотке крови, а также уровня ИЛ-6 в ликворе пациентов с серозными менингитами и нейротоксикозами, а также больных сепсисом с развитием гнойного менингита и без него, выявить корреляцию уров-

ня ИЛ-6 в крови и ликворе пациентов с вышеуказанной патологией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 151 пациент в возрасте от 15 до 88 лет, госпитализированный в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» в 2023-2024 гг.

Критериями включения являлись: наличие подозрения на серозный или гнойный менингит; подписанное информированное согласие пациента на проведение люмбальной пункции с диагностической целью с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Критерии исключения:

- органические поражения головного мозга — кровоизлияния, свежее острое нарушение мозгового кровообращения, демиелинизирующие, дегенеративные заболевания, черепно-мозговые травмы, внутричерепные гематомы;
- органические психические расстройства (деменция, шизофрения);
- фоновые онкологические заболевания ЦНС;
- эпилепсия;
- беременность;
- иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция);
- аутоиммунные заболевания.

У всех больных оценивались лабораторные показатели, в том числе маркеры гуморальной активности — уровень лейкоцитов в общем анализе крови, а также содержание СРБ, ферритина, ИЛ-6 в сыворотке крови. Люмбальная пункция выполнялась всем пациентам в первые сутки от начала госпитализации. Исследование цереброспинальной жидкости проводилось на автоматическом анализаторе BC-6200. Исследование ИЛ-6 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) согласно инструкции. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

В зависимости от лабораторных показателей пациенты были разделены на две группы.

В первую группу включены больные нейроинфекциями различной этиологии с плеоцитозом в ликворе более



15 в количестве 50 человек. Вторую группу составили пациенты с подозрением на менингит, у которых по результатам исследования ликвора диагноз не подтвердился (100 человек). Обе группы были сопоставимы по возрасту: медианное значение возраста в 1-й группе составило 37 лет, во 2-й – 40 лет. По характеру плеоцитоза 1-я группа была разделена на две подгруппы: 1.1 – пациенты с серозным менингитом и плеоцитозом в диапазоне от 15 до 930 клеток в мл, с преобладанием в ликворе лимфоцитов (36 человек). У них в 7 случаях (19,5%) диагностирован энтеровирусный менингит, в 13 (36%) – герпетический (*Herpes* 1-го, 2-го типа – у 3, *Herpes zoster* – у 4), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ-этиологии) – у 3, цитомегаловирус – у 3 пациентов. У 16 человек (44,5%) диагностирован менингит неуточненной этиологии.

В подгруппу 1.2 были распределены 14 пациентов с гнойным менингитом

с нейтрофильным плеоцитозом от 1027 до 31 456. У 8 (57%) из них выявлена пневмококковая этиология менингита, у 5 (36%) – стафилококковая, в одном случае (7%) – менингококковая.

Вторая (контрольная) группа также была разделена на две подгруппы: 2.1 – пациенты с острыми респираторными вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей с клиническими проявлениями нейротоксикоза (76 человек), 2.2 – больные сепсисом бактериальной этиологии (24 человека). Сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных проводилась между подгруппами 1.1 и 2.1, а также 1.2 и 2.2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В подгруппах 1.1 (серозный менингит) и 2.1 (клиника нейротоксикоза) при сравнении выраженности отклонения от нормы лейкоцитов, в том числе лимфоцитов в периферической крови,

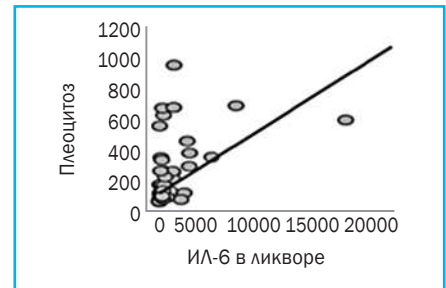


Рис. 2. Соотношение плеоцитоза и уровня ИЛ-6 в ликворе (в подгруппе 1.1) [предоставлено авторами] / The ratio of pleocytosis and IL-6 level in cerebrospinal fluid (in subgroup 1.1) [provided by the authors]

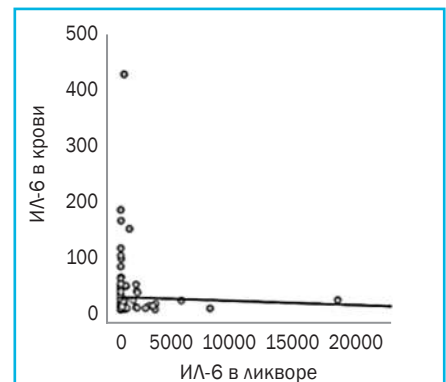


Рис. 3. Соотношение уровня ИЛ-6 в крови и ликворе (в подгруппе 1.1) [предоставлено авторами] / The ratio of IL-6 levels in the blood and cerebrospinal fluid (in subgroup 1.1) [provided by the authors]

Таблица 1. Значения маркеров провоспалительной активности в крови и ликворе больных серозным менингитом и в группе сравнения [таблица составлена авторами] / Values of markers of pro-inflammatory activity in blood and cerebrospinal fluid in patients with serous meningitis and in the comparison group [table compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.1 (median) n = 36	Подгруппа 2.1 (median) n = 76	P (достоверность)
Лейкоциты в крови (абс. $\times 10^9/\text{л}$ )	9,29 (3,15; 17,7)	8,3 (2,1; 31,6)	0,276
Лимфоциты в крови (абс. $\times 10^9/\text{л}$ )	1,3 (0,26; 2,42)	1,1 (0,27; 3,45)	0,257
Ферритин (нг/мл)	163,5 (9,8; 500)	148,1 (4,1; 500)	0,591
СРБ в крови (мг/л)	17,6 (1,8; 184,4)	27,1 (0; 389,2)	0,09
ИЛ-6 в крови (пг/мл)	4,5 (0; 423)	5,1 (0; 179)	0,885
ИЛ-6 в ликворе (пг/мл)	380,98 (20; 16025)	7,0 (0; 53)	< 0,001

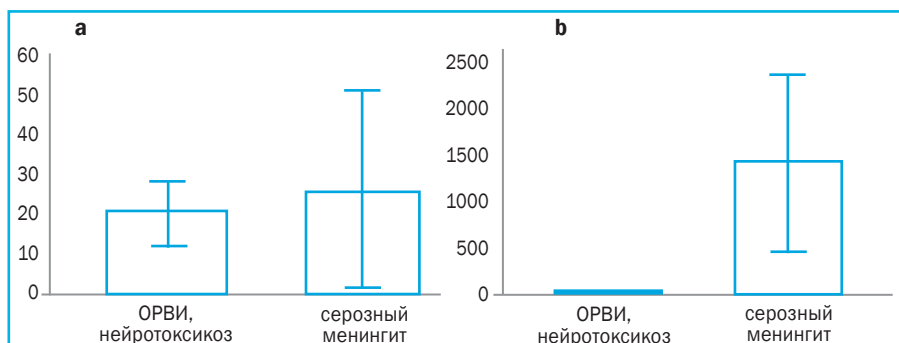


Рис. 1. ИЛ-6 в крови (а) и ликворе (б) больных серозным менингитом и в группе сравнения [предоставлено авторами] / IL-6 in blood (a) and cerebrospinal fluid (b) in patients with serous meningitis and in the comparison group [provided by the authors]

повышения активности маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6 в сыворотке крови), не выявлено достоверно значимых различий (по критериям Манна – Уитни) (табл. 1).

При этом отмечена значительная разница ( $p < 0,001$ ) уровня ИЛ-6 в ликворе (табл. 1, рис. 1). Так, у больных серозным менингитом значения ИЛ-6 в ликворе оказались более чем в 50 раз выше, чем у пациентов в группе сравнения, у которых не было выявлено воспалительных изменений в мозговых оболочках.

При этом по критериям Spearman's Correlations отмечалась прямая связь между показателями плеоцитоза и ИЛ-6 в ликворе (рис. 2), а также прямая связь

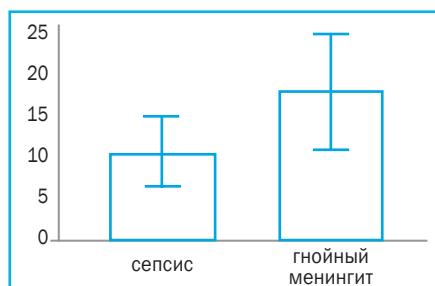


Рис. 4. **Сопоставление уровня лейкоцитов в крови больных гнойным менингитом и в группе сравнения [предоставлено авторами]** / Comparison of white blood cell levels in patients with purulent meningitis and in the comparison group [provided by the authors]

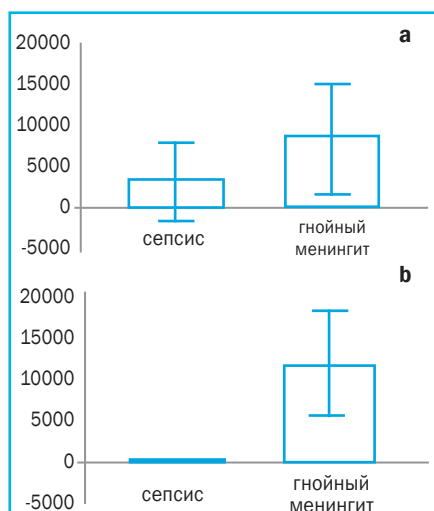


Рис. 5. **ИЛ-6 в крови (а) и ликворе (б) больных гнойным менингитом и в группе сравнения [предоставлено авторами]** / IL-6 in blood (a) and cerebrospinal fluid (b) in patients with purulent meningitis and in the comparison group [provided by the authors]

между уровнем ИЛ-6 в крови и ликворе (рис. 3).

Корреляция между уровнем плеоцитоза и значениями лейкоцитов, острофазовых белков, включая ИЛ-6 в периферической крови, отсутствовала.

У пациентов подгрупп 1.2 и 2.2 отмечен более значительный лейкоцитоз и абсолютная лимфопения, повышение воспалительных маркеров (СРБ, ферритина и ИЛ-6 в крови) по сравнению с группами 1.1 и 2.1. По критериям

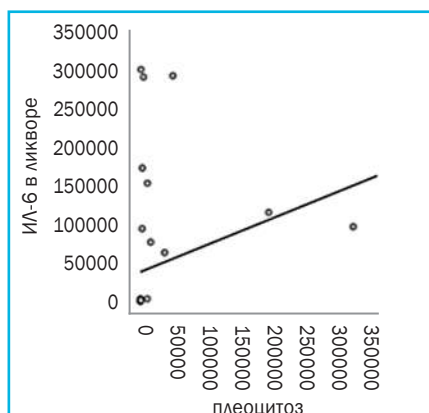


Рис. 6. **Соотношение уровня ИЛ-6 в ликворе и плеоцитоза (в подгруппе 1.2) [предоставлено авторами]** / Ratio of cerebrospinal IL-6 and pleocytosis (subgroup 1.2) [provided by the authors]

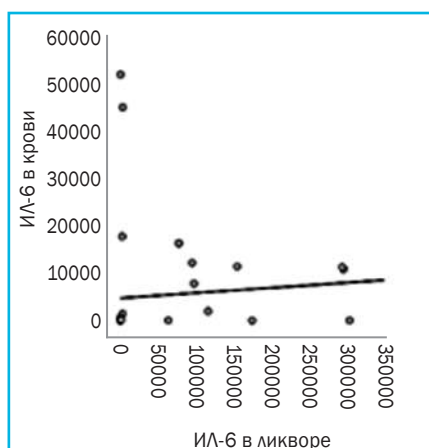


Рис. 7. **Соотношение уровня ИЛ-6 в крови и ликворе (в подгруппе 1.2) [предоставлено авторами]** / The ratio of IL-6 levels in the blood and cerebrospinal fluid (in subgroup 1.2) [provided by the authors]

Манна — Уитни имелись достоверные различия между уровнем лейкоцитов в периферической крови (рис. 4) и высокодостоверные различия между уровнем ИЛ-6 в ликворе (рис. 5) между группой пациентов с гнойным менингитом и группой сравнения (табл. 2).

Хочется отметить, что в обеих подгруппах заболевание протекало с развитием генерализации бактериального процесса и значимое отклонение от нормы лейкоцитов, СРБ, ферритина и ИЛ-6 в периферической крови имело место во всех случаях. Но значения

ИЛ-6 в ликворе пациентов с гнойным менингитом были значительно выше, чем у пациентов без воспалительных изменений в ЦНС, с высокой долей достоверности (рис. 5). При этом выявлена корреляция между значениями плеоцитоза и уровнем лейкоцитов в периферической крови, уровнем СРБ. Особенно значимая связь установлена между уровнем плеоцитоза и уровнем ИЛ-6 в ликворе (рис. 6), а также уровнем ИЛ-6 крови и ликворе (рис. 7).

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с воспалительными заболеваниями ЦНС выявлено увеличение различной степени ИЛ-6 в cerebrospinal жидкости. При бактериальных менингитах ИЛ-6 достигал максимальных значений и варьировал от 25 до 304 083 пг/мл, при вирусных — от 20 до 16 025 пг/мл.

2. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем плеоцитоза и ИЛ-6 в ликворе, а также между содержанием ИЛ-6 в крови и ликворе у пациентов с нейроинфекциями. Кроме того, прямая корреляционная связь выявлена между уровнем плеоцитоза и показателями лейкоцитов и СРБ пациентов с гнойными менингитами, а также между уровнями лейкоцитоза в периферической крови и ИЛ-6 в ликворе.

3. Статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-6 cerebrospinal жидкости в острой стадии гнойных и серозных менингитов по сравнению с пациентами контрольной группы, а также значимая разница уровня цитокина в крови и ликворе в данной группе больных свидетельствуют о том, что ИЛ-6 не столько проникает в ЦНС через ГЭБ, сколько непосредственно вырабатывается клетками нейроглии, выполняющими в ЦНС функцию макрофагов. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Краснова Е. И., Ульянова Я. С.

Концепция и дизайн исследования — Краснова Е. И.

Написание текста — Ульянова Я. С., Аглетдинов Э. Ф., Урусова П. Д., Проворова В. В.

Сбор и обработка материала — Ульянова Я. С., Урусова П. Д.

Анализ материала — Рыжикова С. Л., Мельникова О. В., Ульянова Я. С., Урусова П. Д.

Редактирование — Проворова В. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Краснова Е. И., Ульянова Я. С.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Krasnova E. I., Ulyanova Ya. S.

Study concept and design — Krasnova E. I.

Text development — Ulyanova Ya. S., Agletdinov E. F., Urusova P. D., Provorova V. V.

Collection and processing of material — Ulyanova Ya. S., Urusova P. D.

Material analysis — Ryzhikova S. L., Melnikova O. V., Ulyanova Ya. S., Urusova P. D.

Editing — Provorova V. V.

Approval of the final version of the article — Krasnova E. I., Ulyanova Ya. S.

## Литература/References

1. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Geneva: World Health Organization, 2021. 32 p.
2. Скрипченко Н. В., Алексеева Л. А., Мазаева Е. М. и др. Характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей. IV Балтийский конгресс по детской неврологии. СПб; 2013. 336 с.  
*Skripchenko N. V., Alekseeva L. A., Mazaeva E. M., et al.* Characterization of intrathecal homeostasis in childhood neuroinfections. IV Baltiiskii kongress po detskoj nevrologii. SPb; 2013. 336 p. (In Russ.)
3. Цыган В. Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология: учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов. СПб: СпецЛит, 2018; 1: 430.  
*Tsygan V. N.* Pathophysiology. Clinical pathophysiology: a textbook for cadets and students at military medical university studies of intrathecal homeostasis in neuroinfections in children. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2018; 1: 430. (In Russ.)
4. Liu Q., Gao Y., Zhang B., et al. Cytokine profiles in cerebrospinal fluid of patients with meningitis at a tertiary general hospital in China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (2): 216-224. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.08.019.
5. García-Hernández P., Prieto B., Martínez-Morillo E., et al. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. *Ann Clin Biochem.* 2016; 53 (1): 155-63. DOI: 10.1177/0004563215589381.
6. Алексеева Л. А., Мазаева Е. М., Скрипченко Н. В. и др. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. Журнал инфектологии. 2014; 1 (6): 54-59.  
*Alekseeva L. A., Mazaeva E. M., Skripchenko N. V., et al.* Cytokines in cerebrospinal fluid in childhood meningitis. *Zhurnal infektologii.* 2014; 1 (6): 54-59. (In Russ.)
7. Banks W. A. Blood (brain barrier transport) of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 8: 973-984.
8. Lee K. Y., Seol J. H., Yi C. H., et al. Cerebrospinal fluid type I interferon and cytokine profiles in enteroviral meningitis according to the presence or absence of pleocytosis. *Pediatr Neonatol.* 2021; 62 (3): 305-311. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.02.002.
9. Qianqian Liu, Yan Gao, Bingyan Zhang, et al. Cytokine profiles in cerebrospinal fluid of patients with meningitis at a tertiary general hospital in China. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020; 2 (53): 216-224.
10. Lee K. Y., Seol J. H., Yi C. H., et al. Cerebrospinal fluid type I interferon and cytokine profiles in enteroviral meningitis according to the presence or absence of pleocytosis. *Pediatr Neonatol.* 2021; 62 (3): 305-311. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.02.002.
11. Fowler Á., Ygberg S., Bogdanovic G., et al. Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Children with Tick-borne Encephalitis: Association with Long-term Outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35 (9): 961-966. DOI: 10.1097/INF.0000000000001210.
12. Рычкова О. А., Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г. и др. Роль цитокинов в патогенезе осложнений у детей с менингококковыми менингитами. Детские инфекции. 2009; 2: 9-11.  
*Rychkova O. A., Kashuba E. A., Drozdova T. G., et al.* Role of cytokines in pathogenesis of complications in children with meningococcal meningitis. *Detskie infektsii.* 2009; 2: 9-11. (In Russ.)
13. Perdomo-Celis F., Torres M. A., Ostos H., et al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term Sequelae. *Biomark Insights.* 2015; 10: 125-131. DOI: 10.4137/BMI.S35005.
14. Hsieh C. C., Lu J. H., Chen S. J., et al. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25 (4): 461-465. DOI: 10.1007/s00381-008-0715-4.
15. Pinto Junior V. L., Rebelo M. C., Gomes R. N., et al. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15 (2): 156-158. DOI: 10.1590/s1413-86702011000200011.
16. Vázquez J. A., Adducci Mdel C., Coll C., et al. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *J Emerg Med.* 2012; 43 (2): 322-327. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.07.029.
17. Dano I. D., Sadou H., Issaka B., et al. Measurement of Interleukin-6 in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Pak J Biol Sci.* 2016; 19 (4): 185-190. DOI: 10.3923/pjbs.2016.185.190.
18. Belogurov A. A. Jr., Ivanova O. M., Lomakin Y. A., et al. Mediators and Biomarkers of Inflammation in Meningitis: Cytokine and Peptidome Profiling of Cerebrospinal Fluid. *Biochemistry (Mosc).* 2016; 81 (11): 1293-1302. DOI: 10.1134/S0006297916110079.
19. Koeken V. A. C. M., Ganiem A. R., Dian S., et al. Cerebrospinal fluid IL-1β is elevated in tuberculous meningitis patients but not associated with mortality. *Tuberculosis (Edinb).* 2021; 126: 102019. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102019.
20. Bogovič P., Lusa L., Korva M., et al. Inflammatory Immune Responses in Patients with Tick-Borne Encephalitis: Dynamics and Association with the Outcome of the Disease. *Microorganisms.* 2019; 7 (11): 514. DOI: 10.3390/microorganisms7110514.
21. Lepennetier G., Hracsko Z., Unger M., et al. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases. *J Neuroinflammation.* 2019; 16 (1): 219. DOI: 10.1186/s12974-019-1601-6.
22. Jafari M., Mohammadzadeh J. P., Chooipanizadeh M., et al. Investigating the role of T helper related cytokines in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of bacterial meningitis in pre-treated paediatric patients. *Biomarkers.* 2020; 25 (2): 171-178. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1714737.
23. García-Hernández P., Prieto B., Martínez-Morillo E., et al. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. *Ann Clin Biochem.* 2016; 53 (1): 155-163. DOI: 10.1177/0004563215589381.
24. Soltani Khaboushan A., Pahlevan-Fallahy M. T., Shobeiri P., et al. Cytokines and chemokines profile in encephalitis patients: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17 (9): e0273920. DOI: 10.1371/journal.pone.0273920.
25. Ma C., Lu Y., Zhang Q., et al. Comparisons in the changes of clinical characteristics and cerebrospinal fluid cytokine profiles between varicella-zoster virus meningitis/encephalitis and other central nervous system infections. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022; 47 (10): 1345-1354. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210725.
26. Müller A., Schramm D. B., Kleynhans J., et al. Cytokine response in cerebrospinal fluid of meningitis patients and outcome associated with pneumococcal serotype. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 19920. DOI: 10.1038/s41598-021-99190-3.
27. Caragheorgeopol R., Ţucureanu C., Lazăr V., et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis.



Exp Ther Med. 2023; 25 (5): 204. DOI: 10.3892/etm.2023.11903.

28. Ye Q., Shao W. X., Shang S. Q., et al. Clinical

Value of Assessing Cytokine Levels for the Differential Diagnosis of Bacterial Meningitis in a Pediatric Population.

Medicine (Baltimore). 2016; 95 (13): e3222.

DOI: 10.1097/MD.0000000000003222.

#### Сведения об авторах:

**Ульянова Яна Савельевна**, к.м.н.,

заместитель главного врача,

Государственное бюджетное учреждение

здравоохранения Новосибирской области

«Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, 630099,

Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40; mikb1@ngs.ru

**Урусова Полина Дмитриевна**, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная кли-

ническая больница № 1»; Россия, 630099,

Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40; ассистент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091,

Новосибирск, Красный проспект, 52; polina.urusowa20114@gmail.com

**Проворова Вероника Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091,

Новосибирск, Красный проспект, 52; provorova.ydif@mail.ru

**Аглетдинов Эдуард Феликсович**, д.м.н., заместитель генерального директора по научной работе, Акционерное общество «Вектор-Бест»; Россия,

630117, Новосибирск, ул. Пасечная, 3; agletdinov@vector-best.ru

**Рыжикова Светлана Леонидовна**, начальник лаборатории стабилизации, Акционерное общество «Вектор-Бест»; Россия, 630117, Новосибирск,

ул. Пасечная, 3; ryzhikova@vector-best.ru

**Мельникова Ольга Владимировна**, заведующая лабораторией ИФА диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40; mikb1@ngs.ru

**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@list.ru

**Колпакова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; t.a.Kolpakova@yandex.ru

630117, Новосибирск, ул. Пасечная, 3; agletdinov@vector-best.ru

**Рыжикова Светлана Леонидовна**, начальник лаборатории стабилизации, Акционерное общество «Вектор-Бест»; Россия, 630117, Новосибирск,

ул. Пасечная, 3; ryzhikova@vector-best.ru

**Мельникова Ольга Владимировна**, заведующая лабораторией ИФА диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40; mikb1@ngs.ru

**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@list.ru

**Колпакова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; t.a.Kolpakova@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Yana S. Ulyanova**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; mikb1@ngs.ru

**Polina D. Urusova**, infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Tatiana A. Kolpakova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of phthisiopulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; t.a.Kolpakova@yandex.ru

**Veronika V. Provorova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; provorova.ydif@mail.ru

**Eduard F. Agletdinov**, Dr. of Sci. (Med.), Science Director, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; agletdinov@vector-best.ru

**Svetlana L. Ryzhikova**, Head of the Stabilization Laboratory, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; ryzhikova@vector-best.ru

**Olga V. Melnikova**, Head of the ELISA Diagnostics Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; mikb1@ngs.ru

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Tatiana A. Kolpakova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of phthisiopulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; t.a.Kolpakova@yandex.ru

**Polina D. Urusova**, infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Eduard F. Agletdinov**, Dr. of Sci. (Med.), Science Director, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; agletdinov@vector-best.ru

of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia;

polina.urusowa20114@gmail.com

**Veronika V. Provorova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; provorova.ydif@mail.ru

**Eduard F. Agletdinov**, Dr. of Sci. (Med.), Science Director, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; agletdinov@vector-best.ru

**Svetlana L. Ryzhikova**, Head of the Stabilization Laboratory, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; ryzhikova@vector-best.ru

**Olga V. Melnikova**, Head of the ELISA Diagnostics Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; mikb1@ngs.ru

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Tatiana A. Kolpakova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of phthisiopulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; t.a.Kolpakova@yandex.ru

**Polina D. Urusova**, infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Eduard F. Agletdinov**, Dr. of Sci. (Med.), Science Director, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; agletdinov@vector-best.ru

**Svetlana L. Ryzhikova**, Head of the Stabilization Laboratory, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; ryzhikova@vector-best.ru

**Olga V. Melnikova**, Head of the ELISA Diagnostics Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; mikb1@ngs.ru

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Tatiana A. Kolpakova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of phthisiopulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; t.a.Kolpakova@yandex.ru

**Polina D. Urusova**, infectious disease doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

**Eduard F. Agletdinov**, Dr. of Sci. (Med.), Science Director, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; agletdinov@vector-best.ru

**Svetlana L. Ryzhikova**, Head of the Stabilization Laboratory, Vector-Best Joint Stock Company; 3 Pasechnaya str., Novosibirsk, 630117, Russia; ryzhikova@vector-best.ru

**Olga V. Melnikova**, Head of the ELISA Diagnostics Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russia; mikb1@ngs.ru

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@list.ru

## Острый гнойный средний отит: особенности развития осложнений в виде неврита лицевого нерва

З. Н. Ловпаче<sup>1</sup>✉

С. М. Чудопал<sup>2</sup>

Э. С. Улимбашева<sup>3</sup>

Т. М. Алиев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [lovpache.zarema@mail.ru](mailto:lovpache.zarema@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7984-6161>

<sup>2</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [chudopal55@mail.ru](mailto:chudopal55@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0009-0546-4393>, SPIN: 1237-3708

<sup>3</sup> Республиканская клиническая больница, [emmanevrolog07@yandex.ru](mailto:emmanevrolog07@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0008-5818-5518>

<sup>4</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, [tamik\\_aliev\\_98@mail.ru](mailto:tamik_aliev_98@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-2052-1116>

### Резюме

**Введение.** Неврит лицевого нерва – редкое осложнение острого гнойного среднего отита, которое в дополнение к симптомам отита сопровождается дисфункцией мимических мышц, асимметрией лица, офтальмологическими нарушениями и др. Осложнение снижает качество жизни на 2–3 месяца, может иметь долгосрочные последствия и требует своевременной диагностики и лечения в условиях консолидации специалистов различного профиля. Течение и исходы заболевания зависят от агрессивности инфекционного агента, своевременной диагностики, адекватной антибактериальной и иной терапии, состояния иммунной системы пациента.

**Цель работы.** Обобщение и систематизация актуальных данных о патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения неврита лицевого нерва отогенного происхождения; представление клинического случая поражения лицевого нерва у взрослого пациента с острым гнойным средним отитом.

**Результаты.** Проведен всесторонний анализ существующих теорий патофизиологии неврита лицевого нерва отогенного происхождения, основных консервативных и хирургических подходов к лечению заболевания, а также описана роль немедикаментозной терапии. В статье также представлен клинический случай поражения лицевого нерва у взрослого пациента с острым гнойным средним отитом.

**Заключение.** Несмотря на редкость описанного осложнения, для достижения благоприятного исхода и предотвращения хронических неврологических последствий требуются своевременная диагностика и адекватное лечение. Усилия в отношении повышения качества лечения основного заболевания, разработка стратегий взаимодействия между различными специалистами в сочетании со строгим соблюдением лечебного режима пациентами со средним отитом могут привести к успеху в борьбе с невритом лицевого нерва отогенного генеза.

**Ключевые слова:** неврит лицевого нерва, острый отит, средний гнойный отит, осложнение отита

**Для цитирования:** Ловпаче З. Н., Чудопал С. М., Улимбашева Э. С., Алиев Т. М. Острый гнойный средний отит: особенности развития осложнений в виде неврита лицевого нерва. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 36–41. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.005>

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

## Acute purulent otitis media: features of development of complications in the form of neuritis of the facial nerve

Zarema N. Lovpache<sup>1</sup>✉

Sergei M. Chudopal<sup>2</sup>

Emma S. Ulimbasheva<sup>3</sup>

Tamerlan M. Aliev<sup>4</sup>

<sup>1</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>2</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, *chudopal55@mail.ru*, <https://orcid.org/0009-0009-0546-4393>, SPIN: 1237-3708

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital, *emmanevrolog07@yandex.ru*, <https://orcid.org/0009-0008-5818-5518>

<sup>4</sup> Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, *tamik\_aliev\_98@mail.ru*, <https://orcid.org/0009-0001-2052-1116>

## Abstract

**Background.** Neuritis of the facial nerve is a rare complication of acute purulent otitis media, which, in addition to the symptoms of otitis media, is accompanied by dysfunction of facial muscles, facial asymmetry, ophthalmological disorders, etc. Opinions regarding the pathophysiologic mechanisms of the complication include anatomic variations of the facial nerve, retrograde infection, exposure of the nerve to bacterial and viral toxins, and impaired blood supply to the nerve due to thrombosis or compression of the vessels feeding it. The complication reduces the quality of life by 2-3 months, can have long-term consequences and requires timely diagnosis and treatment in conditions of consolidation of specialists of various profiles. The course and outcomes of the disease depend on the aggressiveness of the infectious agent, timely diagnosis, adequate antibacterial and other therapy, and the state of the patient's immune system.

**Objective.** Generalization and systematization of current data on pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods and treatment of facial nerve neuritis of otogenic origin; presentation of a clinical case of facial nerve lesion in an adult patient with acute purulent otitis media.

**Results.** A comprehensive analysis of the existing theories of the pathophysiology of facial neuritis of otogenic origin; the main conservative and surgical approaches to the treatment of the disease; and the role of non-drug therapy is described. The article also presents a clinical case of facial nerve damage in an adult patient with acute purulent otitis media.

**Conclusion.** Despite the rarity of the described complication, timely diagnosis and adequate treatment are required to achieve a favorable outcome and prevent chronic neurological consequences. Efforts to improve the quality of treatment of the underlying disease, the development of strategies for interaction between various specialists, combined with strict adherence to the treatment regimen by patients with otitis media can lead to success in the fight against facial nerve neuritis of otogenic genesis.

**Keywords:** neuritis of the facial nerve, acute otitis media, purulent otitis media, complication of otitis media

**For citation:** Lovpache Z. N., Chudopal S. M., Ulimbasheva E. S., Aliev T. M. Acute purulent otitis media: features of development of complications in the form of neuritis of the facial nerve. *Lechaschi Vrach*. 2025; 4 (28): 36-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.005>

**Conflict of interests.** Not declared.

Острый гнойный средний отит (ОГСО) — распространенное заболевание, при котором воспалительным процессом поражаются все три отдела среднего уха — барабанная полость, клетки сосцевидного отростка и слуховая труба. Конкретные эпидемиологические данные о мировой распространенности заболевания трудноопределимы, однако отмечается, что острый средний отит (ОСО) остается наиболее распространенным показанием к назначению антибактериальных препаратов у детей, а также что до 80% населения переносят по крайней мере однократную острую инфекцию среднего уха в течение жизни [1].

Наиболее распространенными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Moraxella catarrhalis* [2]. Повсеместное применение пневмококковых вакцин позволило изменить эпидемиологию острого среднего отита — *H. influenzae* и *M. catarrhalis* стали встречаться чаще [1].

Развитие патологического процесса в слизистой оболочке полостей среднего уха клинически проявляется одним или несколькими характерными симптомами, такими как лихорадка, оталгия (или ощущение покалывания, подергивания за ухом), нарушениями слуха, равновесия или отореей [3]. При осмотре регистрируется наличие выпота из среднего уха, интенсивная эритема или умеренное/сильное вздутие барабанной перепонки. Кроме того, характерной особенностью ОГСО является внезапное начало с развитием выраженного болевого синдрома и признаков общей интоксикации [3, 4].

В течении острого среднего гнойного отита выделяют три стадии [4]:

1. Начальная, или доперфоративная, — наблюдается нарастающее воспаление, скопление гнойных масс в барабанной полости создает активное давление на барабанную перепонку.

2. Перфоративная — целостность барабанной мембраны нарушается под давлением гнойного экссудата, гной через повреждения выходит в наружный слуховой проход.

3. Репаративная — регистрируется снижение активности воспалительного процесса, перфоративное отверстие в барабанной перепонке самопроизвольно закрывается.

Осложнения ОГСО можно разделить на внечерепные и внутричерепные. В эпоху антибиотикотерапии оба вида осложнений встречаются редко. К осложнениям относятся менингит, абсцесс головного мозга, мастоидиты и парезы лицевого нерва. Отмечается, что в развитых странах такие отогенные осложнения, как абсцессы головного мозга и менингиты, встречаются особенно редко [1]. Несмотря на низкую распространенность, все осложнения ОГСО при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения сопровождаются риском развития жизнеугрожающих состояний или длительным нарушением качества жизни [5].

Целью данного исследования были обобщение и систематизация актуальных данных о патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения неврита лицевого нерва отогенного происхождения; представление клинического случая поражения лицевого нерва у взрослого пациента с острым гнойным средним отитом.



## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕВРИТА ЛИЦЕВОГО НЕРВА ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

Частота неврита лицевого нерва в различных исследованиях варьирует от 11,5 до 53,3 на 100 тысяч человек [6]. Поражение лицевого нерва может быть следствием и ОГСО, при этом частота осложнения с появлением антибиотикотерапии существенно снизилась — с 0,5–0,7% до 0,005% [7].

Неврит лицевого нерва сопровождается асимметрией лица, аномальными движениями мимической мускулатуры в виде улыбки, моргания или закрытия века; наблюдается онемение одной стороны лица, слюнотечение, нарушение восприятия вкуса, головная боль, слезотечение. Лагофтальм сопровождается изъязвлением роговицы и может стать причиной необратимой потери зрения. Симптомы отогенного поражения лицевого нерва могут нарушать качество жизни пациента от 2–3 недель до 3–4 месяцев. При отсутствии своевременной диагностики и лечения наблюдаются долгосрочные последствия [7].

В зависимости от тяжести течения заболевания принято выделять несколько форм неврита:

1. Легкая: больной испытывает незначительные затруднения при мимических движениях, при этом повседневная активность полностью сохранена.

2. Умеренная: формируется легкая асимметрия лица, функции мимических мышц лица сохранены.

3. Среднетяжелая: пациенту трудно дается выражение мимических эмоций; наблюдаются лагофтальм, слезотечение, сухость глазной поверхности; пациент испытывает боль в области уха или за ухом.

4. Тяжелая: формируется слабость или паралич лицевых мышц на одной стороне, заметная асимметрия лица; страдает функция жевания, затрудняется прием жидкости.

5. Полный паралич: наиболее тяжелая форма неврита, при которой полный контроль над мышцами лица утрачивается. Возникает сильная асимметрия, мимические движения прекращаются [8].

Этиология и патогенез данного осложнения ОГСО до конца не изучены, что сопровождается выдвижением различных гипотез относительно механизмов изменений физиологии лицевого нерва вслед за изменениями в микросреде среднего уха. Две трети случаев отогенного неврита лицевого нерва связывают с бактериями [9], однако описывается и важная роль возбудителей вирусного происхождения в развитии заболевания [10]. В условиях иммуносупрессии в качестве возбудителя встречаются атипичные бактерии, к примеру, такие как *Mycoplasma hominis*. Несмотря на то, что *M. hominis* редко провоцирует экстрагенитальные инфекции, у пациентов с ослабленным иммунитетом возбудитель может вызывать острый средний отит, осложненный параличом лицевого нерва [11].

Гипотезы, описывающие патогенез осложнения, чаще всего основаны на анатомических взаимодействиях лицевого нерва и слухового аппарата. Лицевой нерв выходит из ствола головного мозга в мостомозжечковом углу, а затем направляется в фаллопиев канал и входит в каменистую часть височной кости через внутренний слуховой проход. Далее, выходя через шилососцевидное отверстие, становится внечерепным лицевым нервом, который образует 5 конечных ветвей, отвечающих за двигательную функцию лица [9].

Считается, что на ранней стадии ОСО может вызвать ретроградное инфицирование с развитием воспаления в канале лицевого нерва. При этом обилие бактериальных токсинов может стать причиной периферической демиелинизации лицевого нерва. Кроме того, распространение инфекционного процесса на сосцевидный отросток также может сопровождаться воспалением или сдавливанием лицевого нерва [12]. Другие авторы акцентируют внимание на сдавливании и тромбозе микрососудов, питающих лицевой нерв, что провоцирует развитие неврита отогенного происхождения [9, 13].

## ДИАГНОСТИКА НЕВРИТА ЛИЦЕВОГО НЕРВА ПРИ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

В ходе отоскопического обследования выявляются изменения барабанной перепонки в виде гиперемии или перфорации с выделением гнойного содержимого, иногда с примесью крови. Проверка слуха позволяет установить некоторое снижение слуха или кондуктивную тугоухость со стороны пораженного уха [14].

Стандартные лабораторные исследования включают общеклинический анализ крови, в котором нередко наблюдаются повышение скорости оседания эритроцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. Для уточнения возможного возбудителя исследуется мазок из пораженного уха путем посева и определения чувствительности к антибиотикам [15].

Для выявления разрывов в лицевом канале и диагностики мастоидита проводится компьютерная томография височной кости [14, 15].

Отмечается диагностическая ценность электронейрографии (ЭНГ) у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом. При подтверждении 95%-й дегенерации с помощью ЭНГ, проведенной не более чем через 14 дней после появления симптомов неврита, требуется хирургическая декомпрессия канала лицевого нерва [14].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОТОГЕННОГО НЕВРИТА ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Консервативное лечение неврита лицевого нерва включает пульс-терапию глюкокортикостероидами — ГКС (преднизолон/метилпреднизолон) с внутривенным введением высоких доз в первые дни и дальнейшим переходом на таблетированный прием. В ходе медикаментозного лечения применяются нейротропные (Церебролизин, Актовегин, пирацетам, пиритинол, Гинкго-билоба, глицин), ангиопротекторы (винпоцетин, Сермион, циннаризин), витамины группы В (тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, фолиевая кислота). Возможна дегидратационная терапия (Диакارب, фуросемид, магния сульфат), а также использование карбамазепина при интенсивной лицевой боли. С 7–10 суток заболевания целесообразна стимулирующая терапия антихолинэстеразными препаратами (Прозерин, галантамин, Оксазил, Нейромидин) [16].

Учитывая высокую частоту офтальмологических клинических признаков заболевания, таких как лагофтальм, дефект эпителия роговицы, гиперемия конъюнктивы, птоз, слезотечение, рекомендуется применение глазных капель или мази или наложение повязки на веко, в том числе с профилактической целью на ранней стадии неврита. Рекомендуется закапывание увлажняющих глазных капель (слезозамени-

телей) в течение дня, на ночь — закрывание глаза повязкой и накладывание мази. При сухости поверхности глаза применяется раствор метилцеллюлозы. В запущенных случаях возможно применение инвазивных процедур, таких как резекция леватора с тарзоррафией или инъекцией ботулотоксина типа А [5].

Хирургические процедуры включают миринготомия с установкой вентиляционной трубки или без нее (если барабанная перепонка не повреждена), мастоидэктомию или мастоидэктомию с декомпрессией лицевого нерва [8]. На ранних стадиях заболевания декомпрессия канала лицевого нерва не рекомендуется по причине риска повреждения воспаленного и хрупкого нерва [14]. Мастоидэктомия, как правило, проводится в условиях ухудшения клинической симптоматики и у пациентов с острым мастоидитом. Критерии отбора больных для проведения мастоидэктомии с декомпрессией лицевого нерва остаются нечеткими и зависят от опыта конкретного учреждения [8]. В работе Шамсидинова и др. отмечается, что при обследовании горизонтального отдела и области горизонтального участка фаллопиева канала в ходе срочного хирургического вмешательства на внутривисочном отделе причиной неврита при ОСО было сдавление отеком. При этом своевременное оперативное лечение с последующим применением консервативных методов, физиотерапии и массажа позволило достичь выздоровления у 100% пациентов [17].

В комплексном лечении отогенного неврита лицевого нерва используются немедикаментозные подходы, включая точечный массаж, лечебную физкультуру (ЛФК), физиотерапию, иглорефлексотерапию, тейпирование. Физиотерапия включает электрическое поле ультравысокой частоты, фонофорез гидрокортизона или Трилона Б, переменное магнитное поле, электростимуляцию, ультразвук, тепловое лечение, парафиновые, озокеритовые или грязевые аппликации [18]. Иглорефлексотерапия с точечным воздействием различных по силе, интенсивности и продолжительности раздражений позволяет оптимизировать реабилитацию поражения лицевого нерва, сокращает срок восстановления функций мимической мускулатуры, в особенности при раннем применении [19].

Необходимо отметить, что ранняя диагностика и назначение соответствующих антибиотиков и ГКС, строгое соблюдение режима лечения и реабилитационных мероприятий позволяют избежать хирургических вмешательств. Кроме того, длительное истечение гноя из уха должно послужить тревожным признаком неэффективности медикаментозного лечения, а также требует настороженности относительно осложнений ОСО, включая мастоидит или паралич лицевого нерва. Поздняя диагностика сопутствующего мастоидита или нерешительность в отношении оперативного вмешательства также могут привести к осложнениям [20].

У пожилых людей отмечается более высокая частота неполного выздоровления. При проведении ретроспективного анализа причин острого неврита лицевого нерва обнаружено, что средний отит служит этиологическим фактором поражения нерва наряду с травмами, злокачественными новообразованиями, параличом Белла, синдромом Рамсея — Ханта. При этом по мере увеличения возраста отмечалась тенденция к низкому уровню выздоровления у пожилых людей [21].

Представляем клинический случай развития неврита лицевого нерва у взрослого пациента с ОГСО.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Б., 56 лет. Поступил в отделение оториноларингологии с жалобами на слезотечение, выраженный синдром в области левого уха в течение 10 дней. До поступления получал амбулаторное лечение у оториноларинголога без особой положительной динамики. Впоследствии у пациента развился заметный перекос лица и гнойное отделяемое из левого уха, в связи с чем был направлен в приемное отделение РКБ с предварительным диагнозом: «Острый гнойный отит, неврит лицевого нерва».

При осмотре: сознание ясное, контактен, адекватен. Зрачки D = S, фотореакции живые, содружественные. Лагофтальм слева, глазные щели D < S. Нистагма нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Асимметрия лица, сглажена левая носогубная складка. Язык — по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, D = S. Брюшные рефлексы в норме. Патологических рефлексов нет. Мышечная сила не снижена. Мышечный тонус в норме. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон.

После госпитализации в отделение оториноларингологии пациенту была проведена антромастотомия слева с использованием эндотрахеального наркоза. При стабилизации общего состояния пациент был переведен в неврологическое отделение РКБ для дальнейшего обследования и лечения.

В неврологическом отделении пациент получал следующее консервативное лечение:

- дексаметазон (16 мг) + магнелии сульфат (5,0) внутривенно капельно;
- пентоксифиллин (5,0) внутривенно капельно;
- витамин B<sub>12</sub> (500 мкг) внутримышечно;
- Прозерин (1,0) внутримышечно;
- омепразол (20 мг) внутрь.

Дополнительно был проведен курс ЛФК, иглорефлексотерапия, точечный массаж и тейпирование. Методика иглорефлексотерапии включала воздействие на здоровую половину лица с целью расслабления мышц и уменьшения перерастяжения мышц больной половины лица; одновременно с воздействием на точки здоровой стороны использовали 1-2 отдаленные точки, оказывающие нормализующее влияние на мышцы как больной, так и здоровой стороны; также применяли акупунктуру на больной половине лица, по возбуждающему методу с воздействием на точки в течение 1-5 минут. Иглорефлексотерапию дополняли обучением пациента лечебной мимической гимнастике для самостоятельного проведения в стационаре и после выписки.

Тейпирование лица проводили путем наклеивания ленты по массажным линиям в направлении от центра к периферии для создания правильного физиологического положения мышц. Далее растирали приклеенный тейп для активизации адгезивного слоя. Пациент носил тейп в течение двух часов, затем аппликации пропитывали косметическим маслом и аккуратно снимали, придерживая кожу.

Больной выписан через 12 дней, с частичным регрессом заболевания под наблюдение невролога по месту жительства



Рис. Пациент с невритом лицевого нерва отогенного происхождения (острый гнойный средний отит) [предоставлено авторами] / Patient with facial nerve neuritis of otogenic origin (acute purulent otitis media) [provided by the authors]

с рекомендациями продолжить прием антихолинэстеразных средств, миорелаксантов и ЛФК (рис.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неврит лицевого нерва отогенного генеза — редкое заболевание, которое сопровождается обширной клинической симптоматикой и значительно ухудшает качество жизни пациента. Мнения относительно патофизиологических механизмов осложнения охватывают анатомические вариации лицевого нерва, ретроградную инфекцию, воздействие на нерв бактериальных и вирусных токсинов, нарушения кровоснабжения нерва по причине тромбоза или сдавления питающих его сосудов. Течение и исходы заболевания зависят от агрессивности инфекционного агента, своевременной диагностики, адекватной антибактериальной и иной терапии, состояния иммунной системы пациента [9, 12, 13].

В научном пространстве заболевание описывается чаще в виде клинических случаев с последующим обсуждением методов лечения. Отмечается экстренный порядок лечения с привлечением врачей различного профиля — общей практики, оториноларингологов, неврологов [14, 15, 20]. Лечение первой линии является консервативным и основывается на применении антибиотиков (чаще бета-лактамов, таких как пенициллины или цефалоспорины) и кортикостероидов из-за их противовоспалительного и нейропротекторного действия. При этом мнения относительно целесообразности одновременного применения кортикостероидов с антибиотиками расходятся, что требует дальнейших исследований. Чаще всего консервативного лечения достаточно для полного выздоровления, решение о хирургическом вмешательстве принимается в зависимости от клинической симптоматики и результатов инструментальных исследований [8].

Описанный клинический случай демонстрирует редкое осложнение ОГС, о котором должны быть осведомлены врачи первичного звена, поскольку для достижения благоприятного исхода и предотвращения хронических неврологических последствий требуются своевременная диагностика и адекватное лечение. Усилия в отношении повышения каче-

ства лечения основного заболевания, разработка стратегий взаимодействия между различными специалистами в сочетании со строгим соблюдением лечебного режима пациентами со средним отитом могут привести к успеху в борьбе с невритом лицевого нерва отогенного генеза. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Ловпаче З. Н., Улимбашева Э. С.  
Концепция и дизайн исследования — Чудопал С. М., Алиев Т. М.  
Написание текста — Ловпаче З. Н., Улимбашева Э. С.  
Сбор и обработка материала — Улимбашева Э. С.  
Обзор литературы — Чудопал С. М.  
Анализ материала — Ловпаче З. Н., Чудопал С. М.  
Редактирование — Ловпаче З. Н.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Ловпаче З. Н., Улимбашева Э. С., Чудопал С. М.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Lovpache Z. N., Ulimbasheva E. S.  
Study concept and design — Chudopal S. M., Aliev T. M.  
Text development — Lovpache Z. N., Ulimbasheva E. S.  
Collection and processing of material — Ulimbasheva E. S.  
Literature review — Chudopal S. M.  
Material analysis — Lovpache Z. N., Chudopal S. M.  
Editing — Lovpache Z. N.  
Approval of the final version of the article — Lovpache Z. N., Ulimbasheva E. S., Chudopal S. M.

## Литература/References

1. Feghaly R. E., Nedved A., Katz S. E., Frost H. M. New insights into the treatment of acute otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023; 21 (5): 523-534. DOI: 10.1080/14787210.2023.2206565.
2. Mather M. W., Drinnan M., Perry J. D., Powell S., Wilson J. A., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 123: 102-109.
3. Овчинников А. Ю., Егиян С. С. Наш опыт этиотропного лечения воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Российская оториноларингология.* 2021. С. 115-124.  
Ovchinnikov A. Yu., Eginyan S. S. Our experience of etiotropic treatment of inflammatory diseases of the outer and middle ear. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021. Pp.115-124. (In Russ.)
4. Зайцева О. В. Отоневрологические и неврологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний. *Лечащий Врач.* 2022; 12: 79-84.  
Zaitseva O. V. Otoneurological and neurological consequences of acute infectious ENT diseases. *Lechaschi Vrach.* 2022; 12: 79-84. (In Russ.)
5. Lee S., Lew H. Ophthalmologic Clinical Features of Facial Nerve Palsy Patients. *Korean J Ophthalmol.* 2019; 33 (1): 1-7. DOI: 10.3341/kjo.2018.0010.
6. Zhang Q., Zhu C., Liu J. Kinesitherapy for idiopathic facial palsy: a protocol of systematic review and meta-analysis *Medicine (Baltimore).* 2020; 99. P.0. DOI: 10.1097/MD.00000000000023902.
7. Jachak S., Raghuveer R. Physiotherapy in Bell's Palsy Secondary to Acute Otitis Media: A Case Report. *Cureus.* 2024; 16 (5): e60795. DOI: 10.7759/cureus.60795.
8. Fichera P., Bruschini L., Berrettini S., Capobianco S., Fiacchini G. Acute Otitis Media and Facial Paralysis in Children: A Systemic Review and Proposal of an Operative Algorithm. *Audiol Res.* 2023; 13 (6): 889-897. DOI: 10.3390/audiolres13060077.



9. Castellazzi M. L., Torretta S., Pietro G. M. D., Ciabatta A., Capaccio P., Caschera L., Marchisio P. Acute otitis media-related facial nerve palsy in a child: a case report and a literary review. *Ital J Pediatr.* 2023; 49 (1): 8. DOI: 10.1186/s13052-022-01405-4.
10. Vogelnik K., Matos A. Facial nerve palsy secondary to Epstein-Barr virus infection of the middle ear in pediatric population may be more common than we think. *Wien KlinWochenschr.* 2017; 129 (21-22): 844-847. DOI: 10.1007/s00508-017-1259-y.
11. Sadhar B., Ko-Keeney E., Fornelli R., Lipman S. Mycoplasma Hominis: A Rare Case of Acute Otitis Media and Facial Nerve Paralysis. *Ear Nose Throat J.* 2022; 30: 1455613221113814. DOI: 10.1177/01455613221113814.
12. Lorch M., Teach S. J. Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26 (10): 763-769. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3181f3bd4a.
13. Jacobsson M., Nylén O., Tjellström A. Acute otitis media and facial palsy in children. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79 (1): 118-120. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11344.x.
14. Prasad S., Vishwas K. V., Pedaprolu S., Kavyashree R. Facial Nerve Paralysis in Acute Suppurative Otitis Media-Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69 (1): 58-61. DOI: 10.1007/s12070-017-1051-3.
15. Patel N., Aiyer R. G. Our Experience in Facial Paralysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 74 (Suppl 3): 5235-5239. DOI: 10.1007/s12070-020-01905-x.
16. Сатимова Д. М., Курбанова Н. П., Олимова М. М. Неврит лицевого нерва. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi.* 2023; 3 (11): 88-92. Satimova D. M., Kurbanova N. P., Olimova M. M. Neuritis of the facial nerve. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi.* 2023; 3 (11): 88-92. (In Russ.)
17. Шамсидинов Б. Н., Мухторова П. Р., Ятимов Х. Р., Олимов Т. Х., Шайдоев С. С. Тактика хирургического лечения дисфункций лицевого нерва отогенного происхождения. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.* 2017; 4 (24): 86-89. Shamsidinov B. N., Mukhtorova P. R., Yatimov H. R., Olimov T. H., Shaidoev S. S. Tactics of surgical treatment of facial nerve dysfunctions of otogenic origin. *Meditsinskii vestnik Nacionalnoi akademii nauk Tadjikistana.* 2017; 4 (24): 86-89. (In Russ.)
18. Бердыева Э. Б., Какаева А. Б. Медицинская реабилитация больных перенесших парез лицевого нерва. *Актуальные проблемы санаторно-курортного лечения.* 2020; (1): 247-251. Berdyeva E. B., Kakaeva A. B. Medical rehabilitation of patients with facial nerve paresis. *Aktualnye problemy sanatorno-kurortnogo lecheniya.* 2020; (1): 247-251. (In Russ.)
19. Цой Р. Т., Цой Т. Н. Лечение поражения лицевого нерва с применением иглорефлексотерапии и моксотерапии. *Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана».* 2016; 1 (42): 14-18. Tsoi R. T., Tsoi T. N. Treatment of facial nerve damage using acupuncture and moxotherapy. *Zhurnal «Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana».* 2016; 1 (42): 14-18. (In Russ.)
20. Tsai T. C., Yu P. M., Tang R. B., Wang H. K., Chang K. C. Otorrhea as a sign of medical treatment failure in acute otitis media: two cases with silent mastoiditis complicated with facial palsy. *Pediatr Neonatol.* 2013; 54 (5): 335-338. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.03.005.
21. Jeong D. Y., Kim H., Cho S. I. Clinical analysis of acute peripheral facial palsy in older adults. *J Laryngol Otol.* 2022; 136 (11): 1113-1117. DOI: 10.1017/S0022215121004412.

## Сведения об авторах:

**Ловпаче Зарема Нуриядиновна**, 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

**Чудопал Сергей Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; chudopal55@mail.ru

**Улимбашева Эмма Суфьяновна**, к.м.н., главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии медицинской академии, заведующая неврологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360004, Нальчик, ул. Ногмова, 91; emmanevrolog07@yandex.ru

**Тамерлан Ильясович Алиев**, клинический ординатор кафедры неврологии психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; tamik\_aliev\_98@mail.ru

## Information about the authors:

**Zarema N. Lovpache**, *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of General Surgery Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; lovpatche.zarema@mail.ru

**Sergei M. Chudopal**, *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; chudopal55@mail.ru

**Emma S. Ulimbasheva**, *Cand. of Sci. (Med.)*, Chief Neurologist of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Medical Academy, Head of the Neurology Department of the State Budgetary Healthcare Institution Republican clinical hospital of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 91 Nogmova str., Nalchik, 360004 Russia; emmanevrolog07@yandex.ru

**Tamerlan I. Aliev**, Clinical Resident of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; tamik\_aliev\_98@mail.ru

Поступила/Received 02.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 17.12.2024

Принята в печать/Accepted 20.12.2024

# Модифицированная методика оценки сексуальной функции у мужчин

М. И. Ягубов<sup>1</sup>

И. Ю. Кан<sup>2</sup> ✉

Н. В. Добаева<sup>3</sup>

И. Р. Айриянц<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, [yagubov@mail.ru](mailto:yagubov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, [v.iuwanow@yandex.ru](mailto:v.iuwanow@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1690-6619>

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, [dona19@mail.ru](mailto:dona19@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1350-2021>

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, [nira69@mail.ru](mailto:nira69@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0370-2505>

## Резюме

**Введение.** Сексуальная дисгармония является значимым фактором дестабилизации семейных отношений, оказывая негативное влияние на демографическую ситуацию. Нарушения сексуальной функции нередко имеют коморбидные связи с различными соматическими и психическими заболеваниями, что определяет необходимость комплексного междисциплинарного подхода к их диагностике. Однако врачи различных специальностей зачастую недооценивают важность сбора анамнестических данных о сексуальном здоровье пациента, что затрудняет раннее выявление подобных расстройств. В связи с этим актуальной задачей является разработка кратких скрининговых инструментов, обеспечивающих оперативную диагностику сексуальных дисфункций.

**Материалы и методы.** В исследовании, проведенном в отделении сексологии Московского научно-исследовательского института психиатрии, приняли участие 194 мужчины, из которых 90 имели диагностированные сексуальные расстройства, а 104 составляли контрольную группу. Всем испытуемым были предложены как классическая, так и модифицированная версии шкалы оценки сексуальной функции у мужчин.

**Результаты.** Анализ данных продемонстрировал, что модифицированная версия опросника сексуальной функции у мужчин является высоконадежным инструментом для выявления сексуальных дисфункций в клинической практике и может применяться для скрининга с целью своевременного направления пациентов к профильным специалистам. Исследование подтвердило, что сокращенная версия шкалы обладает высоким уровнем внутренней согласованности ( $\alpha$  Кронбаха = 0,7629 после стандартизации), а также высокой диагностической ценностью, подтвержденной ROC-анализом (AUC = 0,889), что свидетельствует о ее высокой чувствительности и специфичности.

**Заключение.** В ходе исследования установлено, что модифицированная версия опросника сексуальной функции у мужчин демонстрирует высокую надежность и диагностическую значимость, что делает ее эффективным инструментом для применения в клинической практике. Основные преимущества сокращенной версии включают снижение избыточной детализации субъективных аспектов сексуальной функции, сохранение ключевых диагностических параметров, а также повышение удобства использования врачами смежных специальностей. Данный инструмент может быть рекомендован для скрининга сексуальных дисфункций в медицинской практике, что позволит своевременно выявлять нарушения, влияющие как на сексуальное, так и на психосоматическое здоровье пациентов, и направлять их к соответствующим специалистам.

**Ключевые слова:** сексуальные дисфункции, шкала, диагностика, терапия

**Для цитирования:** Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р. Модифицированная методика оценки сексуальной функции у мужчин. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 42–48. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.006>

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

# A modified method for assessing sexual function in men

Mikhail I. Yagubov<sup>1</sup>

Igor Yu. Kan<sup>2</sup>✉

Naida V. Dobaeva<sup>3</sup>

Irina R. Ayriyants<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, [yagubov@mail.ru](mailto:yagubov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

<sup>2</sup> Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, [v.iuwanow@yandex.ru](mailto:v.iuwanow@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1690-6619>

<sup>3</sup> Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, [dona19@mail.ru](mailto:dona19@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1350-2021>

<sup>4</sup> Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, [nira69@mail.ru](mailto:nira69@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0370-2505>

## Abstract

**Background.** Sexual disharmony is a significant factor in the destabilization of family relations, having a negative impact on the demographic situation. Disorders of sexual function often have comorbid associations with various somatic and mental illnesses, which determines the need for a comprehensive interdisciplinary approach to their diagnosis. However, doctors of various specialties often underestimate the importance of collecting anamnestic data on a patient's sexual health, which makes it difficult to detect such disorders early. In this regard, it is an urgent task to develop short screening tools that provide prompt diagnosis of sexual dysfunctions.

**Materials and methods.** The study, conducted at the Department of Sexology at the Moscow Research Institute of Psychiatry, involved 194 men, 90 of whom had diagnosed sexual disorders, and 104 were in the control group. All the subjects were offered both classical and modified versions of the Male Sexual Function Assessment Scale.

**Results.** Data analysis has demonstrated that the modified version of the Male Sexual Function Assessment Scale questionnaire is a highly reliable tool for detecting sexual dysfunctions in clinical practice and can be used for screening in order to refer patients to specialized specialists in a timely manner. The study confirmed that the shortened version of the scale has a high level of internal consistency (Cronbach  $\alpha = 0.7629$  after standardization), as well as a high diagnostic value, confirmed by ROC analysis (AUC = 0.889), which indicates its high sensitivity and specificity.

**Conclusion.** The study found that the modified version of the Male Sexual Function Assessment Scale questionnaire demonstrates high reliability and diagnostic significance, which makes it an effective tool for use in clinical practice. The main advantages of the abridged version include: reduction of excessive detail of subjective aspects of sexual function, preservation of key diagnostic parameters, as well as increased usability by doctors of related specialties. This tool can be recommended for screening sexual dysfunctions in medical practice, which will allow timely detection of disorders affecting both the sexual and psychosomatic health of patients and refer them to appropriate specialists.

**Keywords:** sexual dysfunctions, scale, diagnosis, therapy

**For citation:** Yagubov M. I., Kan I. Yu., Dobaeva N. V., Ayriyants I. R. A modified method for assessing sexual function in men. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 42-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.006>

**Conflict of interests.** Not declared.

В последние годы наблюдается некоторая тенденция к изменению традиционных ценностей, что влечет за собой трансформацию отношения к ключевым социальным институтам — семье и браку. В ряде обществ набирают популярность формы взаимоотношений, не предполагающие обязательств и деторождения. В России фиксируется устойчивая тенденция к увеличению уровня разводов, что негативно сказывается на демографической ситуации. Одним из факторов дестабилизации семейных отношений является сексуальная дисгармония, что подчеркивает важность своевременной профессиональной помощи специалистов-сексологов. Однако из-за сохраняющегося табуирования темы интимных отношений к специалистам данного профиля обращается лишь ограниченное число лиц, испытывающих сексуальные расстройства.

Сексуальные дисфункции нередко сопутствуют урологическим, эндокринным, неврологическим и психическим заболеваниям, что обуславливает необходимость системного междисциплинарного подхода к их диагностике. Согласно ряду исследований, сексуальные расстройства выявляются у значительной части пациентов с хроническим простатитом (77%), а также с иными урологическими заболеваниями, включая синдром хронической тазовой боли [1]. Наиболее распространенными нарушениями являются преждевременная эякуляция (60,9%), снижение интенсивности оргастических ощущений (43,8%), эректильная дисфункция

(43%) и снижение либидо (24%), что приводит к дисгармонии в партнерских отношениях в 43–67% случаев [2].

Высокая распространенность сексуальных дисфункций наблюдается при ряде неврологических и психических заболеваний: у 40–90% пациентов с рассеянным склерозом, 38–71% — с эпилепсией, 45–93% — с депрессивными, 33–75% — с тревожными и 25–81% — с обсессивно-компульсивными расстройствами и 25% — с шизофренией [3].

У мужчин с сахарным диабетом (СД) эректильная дисфункция развивается на 10–15 лет раньше, чем в общей популяции, характеризуется большей выраженностью и сниженной эффективностью фармакотерапии. Эпидемиологические исследования показывают, что 45% мужчин с СД 1-го типа сообщают о наличии эректильных нарушений [4–7].

Формирование и проявление сексуального поведения определяются комплексным взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов. Причины сексуальных дисфункций бывают разными: в одних случаях они обусловлены психическими расстройствами, в других — неврологическими, сосудистыми или эндокринными нарушениями. Психозомоциональные состояния, возникающие на фоне основного заболевания, могут усугублять клинические проявления сексуальных расстройств и препятствовать восстановлению сексуальной активности даже при успешном лечении.

Клинические исследования показывают, что тревожные и аффективные расстройства нередко являются ключевыми этиологическими факторами сексуальных дисфункций. В случаях



органических поражений головного мозга у пациентов с сексуальными расстройствами нарушения условно-рефлекторной регуляции, обусловленные нейроэндокринными и психическими изменениями, проявляются преимущественно астеническими, аффективными и когнитивными расстройствами [8].

Компульсивное сексуальное поведение, включая мастурбацию, встречающееся по эпидемиологическим данным среди взрослых в 3–6% случаев, может оказывать негативное влияние на социальное и профессиональное функционирование индивида и часто сопряжено с тревожными и аффективными расстройствами [10–12].

Приступая к обследованию пациента, сексолог оказывается перед необходимостью обнаружения и семиологической оценки широкого круга проявлений, характеризующих целый ряд подсистем (от эндокринного обеспечения, особенностей психики и состояния уrogenитальной сферы до личностных особенностей обследуемого). Без уяснения функциональной характеристики всех этих подсистем невозможны ни постановка диагноза, отражающего всю цепь патологических изменений (а не отдельные ее звенья), ни оказание эффективной помощи больному. Одной из шкал, применяемых в диагностике сексуальных дисфункций, является Квантификационная шкала сексуальной функции у мужчин (СФМ — сексуальная формула мужская). В данной работе предложена модификация квантификационной шкалы СФМ для скрининга сексуальных дисфункций специалистами смежных медицинских направлений.

## СФМ (СЕКСУАЛЬНАЯ ФОРМУЛА МУЖСКАЯ)

**I. Потребность в половых сношениях. Как часто возникает настоящее желание иметь половой акт (вне зависимости от напряжения полового члена):**

- 0 — вообще никогда или не чаще раза в год;
- 1 — несколько раз в год, но не чаще раза в месяц;
- 2 — 2–4 раза в месяц;
- 3 — раза два или несколько чаще в неделю;
- 4 — ежедневно один или несколько раз.

**II. Настроение перед сношением:**

- 0 — сильный страх неудачи, поэтому попытки никогда не предпринимались;
- 1 — выраженная неуверенность, заставляющая искать предлог, чтобы уклониться от попытки;
- 2 — некоторая неуверенность без уклонения от попыток (или сношение проводится в угоду жене, без внутреннего побуждения), либо провожу сношение, чтобы испытать себя;
- 3 — главным образом желание наслаждения, овладения женщиной, к сношению приступаю без опасения;
- 4 — всегда только жажда наслаждения женщиной, никогда не испытываю ни малейшего сомнения.

**III. Половая предприимчивость. Провожу действия, направленные к непосредственному осуществлению полового акта:**

- 0 — вообще не провожу или провожу с интервалом не менее года;
- 1 — несколько раз в год, но не чаще раза в месяц;
- 2 — несколько раз в месяц, но не чаще раза в неделю;
- 3 — 2 раза или несколько чаще в неделю;
- 4 — ежедневно один или несколько раз.

**IV. Частота осуществления полового акта. Удастся провести половое сношение (хотя бы и не совсем полноценное по форме, то есть кратковременное или при неполном напряжении полового члена):**

- 0 — вообще никогда не удавалось;
- 1 — очень редко;
- 2 — в большинстве случаев;

- 3 — в обычных условиях — всегда;
- 4 — в любых условиях и всегда, даже если обстоятельства этому не благоприятствуют.

**V. Напряжение полового члена (эрекция):**

- 0 — эрекция не наступает ни при каких обстоятельствах;
- 1 — вне обстановки полового акта эрекция достаточная, однако к моменту сношения ослабевает и введение члена не удается;
- 2 — приходится применять усилия или местные манипуляции, чтобы вызвать достаточную для введения эрекцию (или же эрекция ослабевает после введения, но до семяизвержения);
- 3 — эрекция неполная, но введение удается без труда;
- 4 — эрекция наступает в любых условиях, даже самых неблагоприятных.

**VI. Длительность сношения. Семяизвержение наступает:**

- 0 — не наступает ни при каких обстоятельствах;
- 0,5 — наступает не при каждом половом акте, сношение носит затяжной, подчас изнурительный характер;
- 1 — еще до введения члена или в момент введения;
- 2 — через несколько секунд после введения;
- 2,5 — примерно в пределах 15–20 движений;
- 3–4 — через 1–2 минуты или дольше (указать примерную длительность).

**VII. Частота половых отправлений. Семяизвержение происходит при сношениях (или ночных поллюциях, онанизме и др.) в среднем:**

- 0 — вообще не происходит или происходит не чаще раза в год;
- 1 — несколько раз в год, но не чаще раза в месяц;
- 2 — несколько раз в месяц, но не чаще раза в неделю;
- 3 — 2 раза или несколько чаще в неделю;
- 4 — ежедневно один или несколько раз.

**VIII. Настроение после сношения (или неудавшейся попытки):**

- 0 — крайняя подавленность, ощущение катастрофы (либо отвращение к партнерше);
- 1 — разочарование, досада;
- 2 — безразличие (или некоторый осадок от сознания, что женщина чувствует себя неудовлетворенной);
- 3 — удовлетворенность и приятная усталость;
- 4 — полная удовлетворенность, душевный подъем.

**IX. Оценка успешности половой жизни:**

- 0 — женщина не хочет иметь со мной близость;
- 1 — женщина высказывает упреки;
- 2 — половая жизнь происходит с переменным успехом;
- 3 — половая жизнь происходит в общем успешно;
- 4 — способен в любых условиях удовлетворить женщину.

**X. Длительность полового расстройства:**

- 0 — с начала половой жизни;
- 1 — более полугода;
- 2 — менее полугода;
- 3 — в настоящее время нет никаких расстройств, но они случались в прошлом (в особенности в начале половой жизни);
- 4 — не знаю, что значит иметь затруднения в половой жизни.

Шкала СФМ была предложена для специалистов, поскольку дает возможность врачу, сверяя жалобы и последующие анамнестические сведения с соответствующими показателями квантификационной шкалы, оценивать проявления сексуальных дисфункций пациента. Таким образом, СФМ стала надежным инструментом, фокусирующим внимание врача на потенциальных мишенях терапии, в том числе партнерских взаимоотношениях [13].

Классическая версия шкалы СФМ, заполняемая пациентом, включала 10 пунктов, касающихся сексуальной сферы, с вариантами ответов, которым соответствовали балльные показатели

ли. Врачом проводился анализ полученных данных, варианты ответа 0, 1 и 2 характеризовали различные степени снижения показателя, цифра 3 соответствовала статистической норме для мужчины со средними показателями сексуальной активности, а цифра 4 была характерна для периода юношеской гиперсексуальности или для лиц с сильной половой конституцией. Сами вопросы были объединены в три функциональные триады и один внеструктурный показатель X — «давность расстройства».

**Первая триада** характеризует ранние стадии копулятивного цикла, предшествующие половому акту, и объединяет следующие структурные показатели:

I — состояние предварительной нейрогуморальной готовности;

II — настроение перед сношением (т. е. состояние психической составляющей);

III — результат их интегративного взаимодействия, проявляющийся сексуальной активностью (предприимчивостью).

**Вторая триада** отражает объективные параметры реализации полового акта:

IV — интегративный показатель, характеризующий общую результативность, вне зависимости от качественной стороны;

V — состояние эрекции;

VI — состояние аппарата эякуляции.

**Третья триада** — оценка уже состоявшейся половой активности с обеих сторон:

VII — периодичность эякуляции;

VIII — субъективная (эмоциональная) оценка самого обследуемого;

IX — оценка партнерши (рациональная интерпретация).

Таким образом, в каждой триаде было два частных показателя, а третий — интегративный, объединяющий составные биологические и психологические части данного этапа близости.

Врачи различных специальностей зачастую недооценивают важность сбора информации о сексуальном здоровье пациента, вследствие чего выявление таких расстройств на ранних этапах остается затрудненным. При этом исследования демонстрируют, что только небольшая часть пациентов сообщает о сексуальных проблемах при первичном обращении, тогда как структурированное интервьюирование позволяет выявить их значительно чаще. С учетом значимости своевременной диагностики сексуальных дисфункций актуальной задачей является разработка кратких скрининговых инструментов, позволяющих оперативно выявлять нарушения сексуальной функции.

Целью данной работы была модификация квантификационной шкалы СФМ для скрининга сексуальных расстройств врачами смежных специальностей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования был проведен опрос урологов, эндокринологов, неврологов и психиатров с целью определения спектра жалоб пациентов, касающихся различных аспектов сексуальной функции. Анализ полученных данных продемонстрировал, что вопросы, касающиеся партнерских взаимоотношений, субъективной оценки качества интимной жизни и деталей сексологического анамнеза, зачастую остаются за рамками врачебного обсуждения. Основными причинами этого являются временные ограничения приема и сохраняющееся табуирование темы, что подтверждает необходимость создания более лаконичного диагностического инструмента.

Модифицированная версия опросника исключает ряд параметров, связанных с психологическим состоянием перед и после интимного контакта, половой предприимчивостью, субъективной оценкой успешности половой жизни и давностью

расстройства. Внесены коррективы в формулировки вопросов о длительности полового акта, включен новый параметр «оргастическая разрядка», поскольку оргазм и эякуляция связаны, но не являются тождественными проявлениями. Добавлены критерии оценки яркости оргазма и способов его достижения. Вопросы, касающиеся длительности полового акта, были оптимизированы как по количеству вариантов ответа, так и по формулировкам. В результате модифицированный опросник СФМ охватывает все стадии цикла сексуальных реакций, при этом удалось устранить избыточную детализацию субъективных аспектов сексуальной функции.

Апробация модифицированной версии опросника проводилась в отделении сексологии МНИИП на выборке из 194 мужчин, из которых 90 имели сексуальные расстройства, а 104 составляли контрольную группу.

Основные характеристики исследуемых ( $n = 194$ ): средний возраст — 34,00 [24,00; 38,75] года, средняя длительность сексуальных расстройств — 48,00 [24,00; 120,00] месяца (табл. 1).

Исследуемые заполняли стандартный вариант шкалы СФМ, а затем модифицированную версию опросника.

## МОДИФИЦИРОВАННАЯ ВЕРСИЯ СФМ

**Сексуальная формула мужская** (модифицированная краткая версия)

Женат

Нет постоянного партнера

Есть постоянный партнер

Инициалы

Дата

В каждом из разделов обведите цифру, которая стоит против ряда, наиболее отвечающего вашему состоянию в настоящее время.

### I. Потребность в половых сношениях

Как часто возникает настоящее желание иметь половой акт (вне зависимости от напряжения полового члена):

0 — вообще никогда или не чаще раза в год;

1 — несколько раз в год, но не чаще раза в месяц;

2 — 2-4 раза в месяц;

3 — 2 раза или несколько чаще в неделю;

4 — ежедневно, один или несколько раз.

### II. Напряжение полового члена (эрекция)

0 — эрекция не наступает ни при каких обстоятельствах;

1 — вне обстановки полового акта эрекция достаточная, однако к моменту сношения ослабевает, и введение члена не удается;

2 — приходится применять усилия или местные манипуляции, чтобы вызвать достаточную для введения эрекцию (или же эрекция ослабевает после введения, но до семяизвержения);

3 — эрекция неполная, но введение удается без труда;

4 — эрекция наступает в любых условиях, даже самых неблагоприятных.

### III. Длительность сношения

Семяизвержение наступает:

Таблица 1. **Возраст исследуемых и длительность сексуального расстройства [таблица составлена авторами]** / The age of the patients and the duration of the sexual disorder [table compiled by the authors]

Показатель	Me [LQ; UQ]
Возраст	34,00 [24,00; 38,75]
Длительность сексуального расстройства	48,00 [24,00; 120,00]

0 – семяизвержение не наступает ни при каких обстоятельствах;

1 – наступает не при каждом половом акте, сношение носит затяжной, подчас изнурительный характер;

2 – семяизвержение наступает в пределах 1 мин;

3 – семяизвержение наступает в пределах 1-3 мин;

4 – семяизвержение наступает через 3 минуты и более, при этом половой акт не носит затяжной, изнурительный характер.

## IV. Частота половых отправлений

Семяизвержение происходит при сношениях (или ночных поллюциях, онанизме и др.) в среднем:

0 – вообще не происходит или не чаще раза в год;

1 – несколько раз в год, но не чаще раза в месяц;

2 – несколько раз в месяц, но не чаще раза в неделю;

3 – два раза или несколько чаще в неделю;

4 – ежедневно один или несколько раз.

## V. Наступление глубокой острой оргастической разрядки

0 – никогда ни при каких обстоятельствах не испытывал оргазм или лишь при поллюциях;

1 – испытывал оргазм только при поллюциях и мастурбации;

2 – оргазм наступает при любых обстоятельствах (поллюции, мастурбация, половые акты), однако в большинстве случаев нет ощущения яркости разрядки;

3 – оргазм наступает при любых обстоятельствах (поллюции, мастурбация, половые акты) с ощущением яркости разрядки не менее, чем в 80% случаев;

4 – оргазм наступает при любых обстоятельствах (поллюции, мастурбация, половые акты) с ощущением яркости разрядки во всех случаях.

Полученные данные позволили уточнить клиническую картину, выявить нарушения на различных этапах сексуального цикла и сопоставить объективные показатели с субъективными жалобами пациентов.

Структура диагнозов (МКБ-10) исследуемых пациентов с сексуальными дисфункциями представлена в табл. 2. У 43 (48%) пациентов были двойные диагнозы.

У пациентов исследовалась половая конституция (ПК). Сильная ПК определялась у 12,4% (n = 24), средняя ПК – у 62,4% (n = 121) и слабая ПК – у 25,3% (n = 49) (рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке анализируемых доменов опросника медиана для общего балла составила 14 [11; 17], по остальным показателям медиана преимущественно составляла 3 балла (табл. 3).

Для анализа полученных результатов, оценки согласованности переменных и их вклада в общий уровень надежности был рассчитан коэффициент альфа Кронбаха (табл. 4).

Таблица 2. Структура диагнозов в соответствии с МКБ-10 [таблица составлена авторами] / The structure of diagnoses according to ICD-10 [table compiled by the authors]

Показатель	%
F52.0	17,53%
F52.2	27,84%
F52.4	7,73%
F52.3	10,82%
F52.8	5,67%

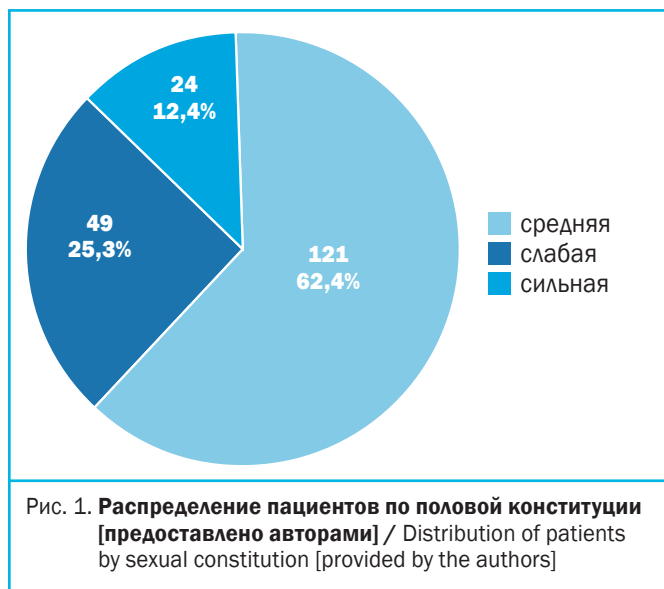


Рис. 1. Распределение пациентов по половой конституции [предоставлено авторами] / Distribution of patients by sexual constitution [provided by the authors]

Таблица 3. Анализируемые домены опросника [таблица составлена авторами] / Analyzed domains of the questionnaire [table compiled by the authors]

Показатель	Me [LQ; UQ]
Общий балл	14,00 [11,00; 17,00]
СФМ I	3,00 [2,00; 3,00]
СФМ II	3,00 [2,00; 4,00]
СФМ III	3,00 [3,00; 4,00]
СФМ IV	3,00 [3,00; 4,00]
СФМ V	2,00 [2,00; 3,00]

Значение альфа Кронбаха для нативных переменных составило 0,7465 с нижней границей 95% доверительного интервала (ДИ), равной 0,694, что свидетельствует о хорошей внутренней согласованности сокращенной версии опросника в целом. После проведения стандартизации переменных значение альфа Кронбаха увеличилось до 0,7629, а нижняя граница 95% ДИ – до 0,7138, что указывает на важность стандартизации полученных данных в последующих исследованиях.

Тест пропуска переменных продемонстрировал относительную стабильность опросника (табл. 5). Исключение каждой переменной из анализа приводит к незначительному снижению значения альфа, наибольшее снижение наблюдается при исключении переменных «СФМ\_м\_потребность» (-0,06691) и «СФМ\_м\_частота\_отправлений» (-0,06607). Аналогичные результаты были получены после проведения стандартизации.

Полученные результаты указывают на то, что набор переменных демонстрирует высокий уровень внутренней согласо-

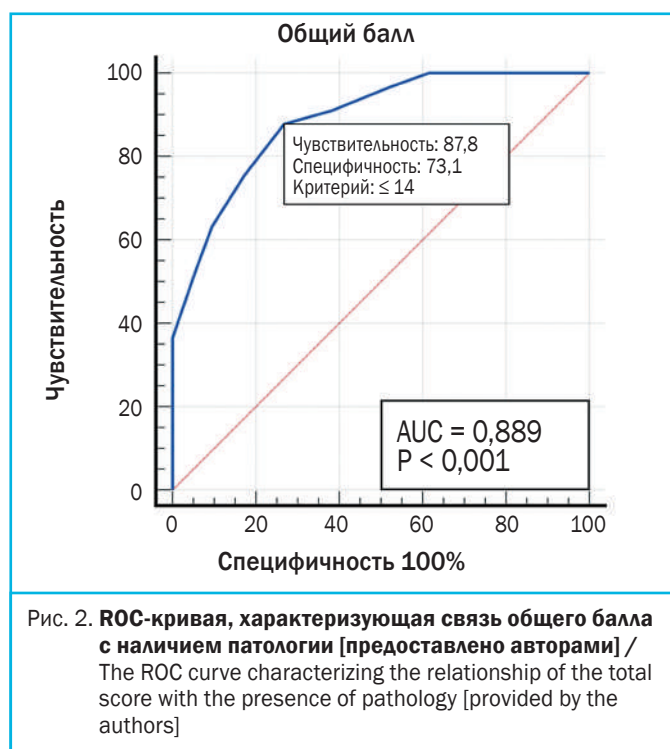
Таблица 4. Значение альфа Кронбаха для нативных и стандартизованных переменных [таблица составлена авторами] / Cronbach's alpha value for native and standardized variables [table compiled by the authors]

Критерий	Нативные переменные	Стандартизованные переменные
Альфа Кронбаха	0,7465	0,7629
Нижний предел 95% ДИ	0,694	0,7138



Таблица 5. Анализ эффекта пропуска для нативных и стандартизованных переменных [таблица составлена авторами] / Analysis of the skipping effect for native and standardized variables [table compiled by the authors]

Пропущенные переменные	Нативные переменные		Стандартизованные переменные	
	Альфа	Изменение	Альфа	Изменение
Потребность	0,6796	-0,06691	0,713	-0,04989
Напряжение	0,7004	-0,04607	0,7133	-0,04957
Частота_отправлений	0,6804	-0,06607	0,6802	-0,08271
Оргазм	0,6943	-0,05223	0,7203	-0,04256



ванности, особенно в условиях стандартизации. Исключение некоторых переменных, таких как «потребность» и «частота отправлений», может сопровождаться некоторым снижением уровня надежности, что указывает на их значимость в структуре опросника.

Далее выполнена оценка количества пациентов с наличием патологии, с последующей оценкой диагностической ценности сокращенной версии опросника для различения нормальных и патологических состояний. В качестве классификационной переменной выступало наличие или отсутствие диагностированной патологии. К группе с патологией было отнесено 90 (46,39%) случаев, а 104 (53,61%) — к группе без патологии.

Анализ ROC-кривой продемонстрировал высокую диагностическую точность опросника (рис. 2). Площадь под кривой (AUC) составила 0,889 (95% ДИ от 0,836 до 0,930), что свидетельствует о высокой способности модели различать группы ( $p < 0,0001$ ). Индекс Юдена составил 0,6085 при критерии общего балла  $\leq 14$ . Для данного значения были достигнуты чувствительность 87,78% и специфичность 73,08%, что обеспечивает оптимальное соотношение между прогнозными характеристиками.

В модели бинарной логистической регрессии также была подтверждена значимость ассоциации общего балла с вероятностью наличия патологии. Коэффициент регрессии соста-

вил -0,62556, что указывает на отрицательную связь между уровнем общего балла и наличием патологии — ОШ 0,535 (95% ДИ от 0,4514 до 0,6340). Это свидетельствует о том, что снижение общего балла ассоциируется с увеличением вероятности наличия патологии. Модель показала высокую степень объясненной дисперсии, о чем свидетельствуют значения  $R^2$  Кокса и Снелла (0,427) и  $R^2$  Нэйджелкерка (0,5703). Значение критерия согласия Хосмера — Лемешоу также подтвердило адекватность полученной модели. Снижение общего балла  $\leq 14$  сопровождалось повышением шансов наличия патологии в 19 раз: ОШ 19,49 (95% ДИ от 9,0687 до 41,9020).

Таким образом, модифицированная версия опросника СФМ является надежным инструментом для выявления сексуальных дисфункций в клинической практике и может использоваться для скрининга пациентов с целью своевременного направления их к профильным специалистам. Анализ показал, что сокращенная версия шкалы демонстрирует высокий уровень внутренней согласованности (альфа Кронбаха = 0,7629 после стандартизации). ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность инструмента (AUC = 0,889), что свидетельствует о его высокой чувствительности и специфичности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что модифицированная версия опросника СФМ обладает высоким уровнем надежности и диагностической ценности, что делает его эффективным инструментом для клинической практики. Основные преимущества сокращенной версии шкалы включают:

- снижение избыточной детализации субъективных аспектов сексуальной функции;
- сохранение всех ключевых диагностических параметров;
- повышение удобства использования врачами смежных специальностей.

Данный инструмент может быть рекомендован для скрининга сексуальных дисфункций в медицинской практике, что позволит своевременно выявлять нарушения, влияющие как на сексуальное, так и на психосоматическое здоровье пациентов, и направлять их к профильным специалистам. **ЛВ**

Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, № НИОКТР: 1240208000061-8 «Разработка клинко-патогенетической модели и диагностического модуля расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с хроническими заболеваниями». The work was carried out within the framework of the State Assignment of Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, No. NIOCTR: 1240208000061-8 "Development

of a clinical and pathogenetic model and diagnostic module of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with chronic diseases".

## Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Сбор и обработка материала — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Статистическая обработка данных — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Написание текста — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Редактирование — Ягубов М. И.

Утверждение окончательного варианта статьи — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

## Contribution of authors:

Concept and design of the study — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Collection and processing of material — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Statistical data processing — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Text development — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Editing — Yagubov M. I.

Approval of the final version of the article — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

## Литература/References

1. Давидов М. И. Сексуальная дисфункция у больных хроническим простатитом и ее коррекция. Урология. 2020; 1 (51-58). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.51-58>.  
Davidov M. I. Sexual dysfunction in patients with chronic prostatitis and its correction. Urologiya. 2020; 1 (51-58). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.51-58>. (In Russ.)
2. Крючкова М. Н., Перехов А. Я. Симптомы сексуальной дисфункции у мужчин с синдромом хронической тазовой боли/хроническим простатитом III типа и депрессией. Вестник урологии. 2018; 6 (3): 36-43. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-36-43>.  
Kryuchkova M. N., Perekhov A. Y. Symptoms of sexual dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis type III and depression. Vestnik urologii. 2018; 6 (3): 36-43. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-36-43>. (In Russ.)
3. Giannopoulos V., Smyrni V., Kitsos D. K., et al. Tibial nerve stimulation in the management of primary sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a pilot randomized control trial. Neurol Sci. 2024; 45 (12): 5849-5858. DOI: 10.1007/s10072-024-07687-2. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39009893.
4. Zhao S., Tang Z., Xie Q., et al. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: A meta-analysis. Seizure. 2019; 65: 80-88. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.01.004. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30639977.
5. Pop-Busui R., Hotaling J., Braffett B. H., et al. DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC. J Urol. 2015; 193 (6): 2045-2051. DOI: 10.1016/j.juro.2014.12.097. Epub 2015 Jan 10. Erratum in: J Urol. 2015 Sep; 194 (3): 855. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.030. PMID: 25584994; PMCID: PMC4439365.
6. Blair Y. A., Doherty L., Tempresa M., et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevalence and predictors of erectile dysfunction among men in the diabetes prevention program outcomes study. J Diabetes Complications. 2024; 38 (2): 108669. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108669. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38219334; PMCID: PMC10922921.
7. Herder T., Spoelstra S. K., Peters A. W. M., et al. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review. J Sex Med. 2023; 20 (7): 965-976. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad074. PMID: 37279603.
8. Карашева Б. Г., Кибрик Н. Д. Сексуальные дисфункции в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Социальная и клиническая психиатрия. 23 (2). 106-109.  
Karasheva B. G., Kibrick N. D. Sexual dysfunctions in the remote period of craniocerebral trauma. Sotsialnaya i klinicheskaya psikhatriya. 23 (2). 106-109. (In Russ.)
9. Kuzma J. M., Black D. W. Epidemiology, Prevalence, and Natural History of Compulsive Sexual Behavior. Psychiatr Clin N Am. 2008; 31: 603-611.

10. Klein V., Briken P., Schröder J., et al. Mental health professional-spithologization of compulsive sexual behavior: Do clients' gender and sexual orientation matter? J. Abnorm Psychol. 2019; 128 (5): 465-472. DOI: 10.1037/abn0000437. PMID: 31282729.
11. Кан И. Ю., Ягубов М. И. Клинические особенности компульсивной мастурбации при психических расстройствах у мужчин. Социальная и клиническая психиатрия. 2020; 30 (3): 43-48.  
Kan I. Yu., Yagubov M. I. Clinical features of compulsive masturbation in psychiatric disorders in men. Sotsialnaya i klinicheskaya psikhatriya. 2020; 30 (3): 43-48. (In Russ.)
12. Ягубов М. И., Кан И. Ю. Особенности сексуального поведения в период пандемии COVID-19 (2020-2021). Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31 (2): 94-97.  
Yagubov M. I., Kan I. Yu. Features of sexual behavior during the COVID-19 pandemic (2020-2021). Sotsialnaya i klinicheskaya psikhatriya. 2021; 31 (2): 94-97. (In Russ.)
13. Васильченко Г. С. Сексопатология. Справочник. М.: Медицина, 1990. 576 с.  
Vasilchenko G. S. Sexopathology. Reference book. Moscow: Meditsina, 1990. 576 p. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Ягубов Михаил Ибрагимович**, д.м.н., руководитель отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; [yagubov@mail.ru](mailto:yagubov@mail.ru)

**Кан Игорь Юльевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; [v.iuwanow@yandex.ru](mailto:v.iuwanow@yandex.ru)

**Добаева Наида Владимировна**, к.м.н. научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; [dona19@mail.ru](mailto:dona19@mail.ru)

**Айриянц Ирина Рудольфовна**, к.м.н., научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; [nira69@mail.ru](mailto:nira69@mail.ru)

## Information about the authors:

**Mikhail I. Yagubov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteschnaya str., Moscow, 107076, Russia; [yagubov@mail.ru](mailto:yagubov@mail.ru)

**Igor Yu. Kan**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteschnaya str., Moscow, 107076, Russia; [v.iuwanow@yandex.ru](mailto:v.iuwanow@yandex.ru)

**Naida V. Dobaeva**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteschnaya str., Moscow, 107076, Russia; [dona19@mail.ru](mailto:dona19@mail.ru)

**Irina R. Ayriyants**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteschnaya str., Moscow, 107076, Russia; [nira69@mail.ru](mailto:nira69@mail.ru)

Поступила/Received 01.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 26.02.2025

Принята в печать/Accepted 28.02.2025

# Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в г. Краснодаре

Е. Ю. Ефименко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, [katiefimenko92@gmail.com](mailto:katiefimenko92@gmail.com)

## Резюме

**Введение.** Болезнь Паркинсона — это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, второе по распространенности нейродегенеративное заболевание. Продолжительность жизни в последние десятилетия неуклонно увеличивается, следовательно, число пациентов с болезнью Паркинсона в ближайшие десятилетия резко возрастет как во всем мире, так и в России. Эпидемиологические данные болезни Паркинсона вариабельны во всем мире и в пределах отдельной страны. Результаты исследований эпидемиологических показателей болезни Паркинсона в России значительно разнятся в зависимости от региона, что может быть связано с демографическими особенностями популяций, миграционными процессами, влиянием окружающей среды, различиями в организации системы здравоохранения.

**Результаты.** Проведен ретроспективный анализ с последующей статистической обработкой 693 амбулаторных карт пациентов с болезнью Паркинсона, находящихся под наблюдением в кабинете экстрапирамидных нарушений ГБУЗ ККДП имени профессора С. В. Очаповского с 2013 по 2021 гг., внесенных в базу единого регистра пациентов с болезнью Паркинсона на территории Краснодаре. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с помощью персонального компьютера и статистических программ и Microsoft Office Excel 2007. Превалентность болезни Паркинсона в Краснодаре находится выше среднего уровня по стране. Соотношение между мужчинами и женщинами статистически незначимо. Самый высокий уровень распространенности наблюдался в возрастной группе от 60 до 80 лет. В популяции преобладает смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, 3-я стадия заболевания с умеренным темпом прогрессирования.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы для расширения сведений единой базы данных, выявления существующих проблем на лечебно-диагностическом этапе, что позволит повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** эпидемиология, болезнь Паркинсона, заболеваемость, распространенность, инвалидность

**Для цитирования:** Ефименко Е. Ю. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в г. Краснодаре. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 49–53. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.007>

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

## Epidemiological analysis of Parkinson's disease in Krasnodar

Ekaterina Yu. Efimenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, [katiefimenko92@gmail.com](mailto:katiefimenko92@gmail.com)

## Abstract

**Background.** Parkinson's disease, a chronic progressive disease of the central nervous system, is the second most common neurodegenerative disease. Life expectancy has been steadily increasing in recent decades, therefore, the number of patients with Parkinson's disease will increase sharply in the coming decades both throughout the world and in Russia. Epidemiological data of Parkinson's disease are variable throughout the world and within one country. The results of studies of epidemiological indicators of Parkinson's disease in Russia differ significantly depending on the region where they were conducted, which may be due to the demographic characteristics of populations, migration processes, environmental influences, and differences in the organization of the healthcare system. The purpose of the study is to study the main epidemiological indicators for Parkinson's disease in Krasnodar, as well as the structure of some clinical characteristics.

**Results.** A retrospective analysis was carried out with subsequent statistical processing of 693 outpatient records of patients with Parkinson's disease for 2021, who were under observation in the office of extrapyramidal disorders of the State Budgetary Healthcare Institution of the SBHI RCH named after Professor S. V. Ochapovsky for the period from 2013 to 2021, included in the database of the unified register of patients with Parkinson's disease in the territory of Krasnodar. The obtained data were processed by the method of variation statistics using a personal computer and statistical programs Statistica 10 and Microsoft Office Excel 2007. Prevalence of Parkinson's disease in Krasnodar is above the national average. The ratio between men and women is not statistically significant. The highest prevalence rate is in the age group from 60 to 80 years. The mixed (akinetic-rigid-tremorous) form, stage 3 of the disease, predominates in the population, moderate rate of progression.

**Conclusion.** The data obtained can be used to expand the information in a unified database, identify existing problems at the diagnostic and treatment stage, which will improve the quality and life expectancy of patients.

**Keywords:** epidemiology, Parkinson's disease, incidence, prevalence, disability

**For citation:** Efimenko E. Yu. Epidemiological analysis of Parkinson's disease in Krasnodar. Lechaschi Vrach. 2025; 4 (28): 49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.007>

**Conflict of interests.** Not declared.



**Б**лезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка альфа-синуклеина и образованием внутриклеточных включений — телец Леви [1]. БП составляет 80% всех случаев синдрома паркинсонизма [2]. Клинически проявляется главным образом асимметричными моторными симптомами в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя, постуральных нарушений, вызванных преимущественным поражением дофаминергических нейронов черной субстанции, а также широким спектром немоторных расстройств, включающих вегетативные, сенсорные, аффективные и другие нарушения [3]. БП значительно снижает качество жизни, приводит к социальной дезадаптации [4]. Благодаря расширению терапевтических возможностей выживаемость больных увеличивается, но растет и распространенность заболевания [5].

Эпидемиологические данные БП вариабельны как во всем мире, так и в пределах одной страны. Предполагается, что общая численность больных возрастет до 8,7 млн к 2030 г. [6]. Распространенность зависит от заболеваемости, смертности и миграционных процессов. По данным литературы, цифры общей распространенности БП различны для каждой страны и имеют следующие диапазоны по количеству случаев на 100 000 населения:

- Северная Америка: США — 107-329, Канада — 126-244,4;
- Южная Америка: Боливия — 50,2, Аргентина — 656,8, Бразилия — 330, Колумбия — 31;
- Восточная Азия: Япония — 61,3-306,6, Китай — 12,4-522, Корея — 370;
- Юго-Восточная Азия: Сингапур — 30, Тайвань — 130,1;
- Южная Азия — 328,3;
- Западная Азия: Израиль — 240;
- Австралия — 107-414;
- Африка: Ливия — 31,4, Эфиопия — 7, Танзания — 20, Нигерия — 58-67;
- Европа: Германия — 183, Испания — 122-170, Италия — 104-168, Финляндия — 120-166, Англия — 121-139, Португалия — 135, Франция — 121-320, Шотландия — 103, Норвегия — 102, Швеция — 76-115, Эстония — 152.

Число новых случаев заболевания в популяции в фиксированный период времени (обычно за год) называют заболеваемостью. По данным литературы, общая заболеваемость как количество случаев БП на 100 000 населения в год имеет следующий диапазон:

- Северная Америка: США — 11,1-20, Канада — 8,0-19,3;
- Африка: Ливия — 4,5;
- Восточная Азия: Китай — 1,5, Япония — 10,3-16,9;
- Юго-Восточная Азия: Сингапур — 32, Тайвань — 10,4;
- Австралия — 84;
- Западная Европа: Австрия — 7, Испания — 186,8, Норвегия — 12,6, Нидерланды — 11,5, Италия — 10,1, Швеция — 7,9, Финляндия — 14,9, Исландия — 16, Польша — 12,6 [7].

На территории Российской Федерации результаты исследований эпидемиологических показателей значительно отличаются в зависимости от региона, что может быть связано с демографическими особенностями популяций, миграционными процессами, влиянием окружающей среды, различиями в организации системы здравоохранения [6, 8]. По данным проведенных ранее эпидемиологических исследований, показатели распространенности на 100 тыс. населения на территории РФ следующие: Смоленск — 19,8; Солнечногорск (Московская область) — 139,9; Северо-Восточный административный округ Москвы — 76,5; Томск — 99,3; Железногорск — 124,2; Саратов — 68,0; Ростов-на-Дону — 59,9 на 100 тыс. населения. Показатели

заболеваемости: Смоленск — 1,60; Солнечногорск (Московская область) — 16,3; Северо-Восточный административный округ Москвы — 7,63; г. Железногорск — 13,8; Саратов — 13,4; Ростов-на-Дону — 8,8 на 100 тыс. населения [2, 8-12].

Спорным остается вопрос о гендерной зависимости распространенности БП. По данным большинства международных исследований, заболеваемость БП у мужчин в 1,5–2 раза выше, чем у женщин, особенно в европейской популяции [4]. В то же время в ряде других исследований доказывается противоположное. В Италии распространенность БП среди женщин составила 219,05, а среди мужчин — 160,17 на 100 тыс. населения [13-14], в Японии — 91,0 и 61,3 на 100 тыс. населения соответственно [13,15]. В РФ на территории Сибири соотношение мужчин и женщин в группе составило 1:1,5 с преобладанием мужчин, в Ростове-на-Дону — 1:1,68 также с преобладанием женщин. Однако результаты большинства исследований по стране также свидетельствуют о преобладании БП среди мужчин [2].

Имеется четкая связь с повышением эпидемиологических показателей в определенных возрастных группах. В исследовании, проведенном в Северо-Восточной Англии, общая распространенность в группе 75-79 лет и свыше 90 лет составила 1115 (для мужчин) и 1134 (для женщин) на 100 тыс. населения при средних цифрах общей распространенности в группах 70-74, 80-90 лет от 724 до 837 на 100 тыс. Исследования в районах Испании также указывают на повышение распространенности с увеличением возраста: показатели увеличились с 0,3% для тех, кому 65-74 года, до 2,5% и 2% для возрастных групп 75-84 и старше 85 лет соответственно. Снижение распространенности после 80 лет, вероятно, связано с уменьшением численности исследуемой группы [16-17]. На территории РФ, например, в Ростове-на-Дону, популяцией наименьшего риска БП является возрастная группа 40-44 года (0,15% всех случаев БП), а наибольшего риска — группа 75-79 лет (29,1% случаев) [2]. В саратовской популяции распределение между возрастными группами было следующим: в 70-79 лет — 139 (34,15%) больных, в 60-69 лет — 124 (30,47%), тех, кто младше 50 и старше 80 лет, также было меньшинство [19].

Средний возраст дебюта БП составляет 60-65 лет, только у 4-10% пациентов дебют заболевания отмечается до 40 лет. По данным испанского исследования, средний возраст начала заболевания у мужчин составил 67,5 года, у женщин — 72,6 года. В исследовании, проведенном в Японии, средний возраст начала БП у мужчин был также ниже 68,08 года и 69,08 года — у женщин. Меньший возраст дебюта БП отмечен в Швеции, но с более ранним началом у мужчин (65,2 года) по сравнению с женщинами (66,1 года). Более поздний дебют БП у женщин можно объяснить более высоким и продолжительным физиологическим уровнем дофамина в стриатуме, вероятно, на фоне активности эстрогенов [20-22]. Средний возраст дебюта БП в РФ, согласно данным литературы, у мужчин составил  $60,04 \pm 10,86$  (35-83), у женщин —  $61,49 \pm 9,80$  (36-86) года, средний возраст болеющих —  $66,26 \pm 10,01$  года [19].

В структуре клинических проявлений (формы, тяжести) имеет место неоднородность моторного дефицита. В исследовании, проведенном в Саратове, дрожательные формы БП чаще отмечались у женщин (60,46%); для акинетико-ригидной формы соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым — 51,0% и 49,0% соответственно. Почти половину составили пациенты со 2-й стадией заболевания — 196 (48,16%), преобладал умеренный темп прогрессирования.

В ходе исследования на базе Сибирского государственного медицинского университета за 2006-2009 гг., Омского медицинского университета за 2020 г. в клинической картине БП также преобладали смешанные формы заболевания (82,3%), умеренный темп прогрессирования болезни (51,2%) [6-8, 17, 24-28].

В исследовании С. Н. Иллариошкина с соавт. в почти половине случаев отмечена 3-я стадия заболевания (53,1%), реже — 2-я стадия (24%) [5].

В ходе исследования в Железнодорожном (2012) в 88,1% случаев была диагностирована смешанная форма БП, в 12/135 (8,8%) случаях — акинетико-ригидная, в 5/135 (3,7%) — дрожательная форма. Акинетико-ригидная форма БП преобладала у мужчин ( $p < 0,01$ ), а дрожательная диагностирована только у женщин ( $p < 0,05$ ). По данным других исследований, 1-я стадия БП была установлена у 41,4% (24) больных, 2-я — у 36,2% (21 пациент) и 3-я — у 22,4% пациентов [29].

В Краснодаре подобный обзор и анализ данных ранее не проводились.

Целью данного исследования было изучить основные эпидемиологические показатели болезни Паркинсона в Краснодаре, а также структуру некоторых клинических характеристик.

Проведен ретроспективный анализ 693 амбулаторных карт Ф № 025/5 пациентов с БП, внесенных в базу единого регистра, находящихся под наблюдением в кабинете экстрапирамидных нарушений ГБУЗ ККДП им. профессора С. В. Очаповского (согласно существующей маршрутизации пациентов с экстрапирамидной патологией в Краснодаре) за период с 2013 по 2021 гг. при помощи специально разработанной индивидуальной регистрационной карты.

## УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Врачом-исследователем была заполнена анкета для клинко-эпидемиологического исследования, включающая информацию о количестве случаев за год, поло-возрастной структуре за данный год, особенностях клинического течения: возрасте дебюта БП, форме течения и продолжительности заболевания, тяжести (стадии) с указанием данных по Детализированной шкале при БП (Hoehn and Yahr Rating Scale, 1967).

## КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

**Критерии включения.** Женщины и мужчины любой национальности и возраста с верифицированным диагнозом БП, зарегистрированные на территории Краснодара и находящиеся под наблюдением в ГБУЗ ККДП им. профессора С. В. Очаповского с 2013 по 2021 гг.

**Критерии исключения.** Вторичный паркинсонизм (вследствие черепно-мозговой травмы, приема нейролептиков, интоксикации, инсульта, энцефалита), паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях.

## ОПИСАНИЕ КРИТЕРИЕВ СООТВЕТСТВИЯ (ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ)

Критерии устанавливались из вторичных источников — данных медицинских документов.

Выборка формировалась на основании базы данных ГБУЗ ККДП им. профессора С. В. Очаповского в соответствии с заданными критериями.

## ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной показатель исследования — оценка основных эпидемиологических показателей среди больных с данной нозологией, структуры некоторых клинических характеристик, сопоставление полученных данных с мировыми и общероссийскими.

## МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с помощью персонального компьютера и статистических программ: Statistica 10 и Microsoft Office Excel 2007.

Общая распространенность БП в Краснодаре на 2021 г. составляет 77,03 случая на 100 тыс. населения. Показатель распространенности находится выше среднего уровня по стране — в 4 раза превышает показатель Смоленска, на 7,7% выше, чем в Ростове-на-Дону, на 22% ниже, чем в Томске. Причины разброса данных могут быть связаны с различной методологией и дизайном исследований, а также особенностями влияния экологических и наследственных факторов в регионах (табл. и рис. 1).

За период с 2013 г. по 2021 г. показатель заболеваемости увеличился в 2,3 раза, распространенность — в 4,2 (рис. 2, 3).

Для сравнения: в Ростове-на-Дону показатель заболеваемости БП с 2011 г. по 2016 г. увеличился в 1,5 раза, распространенности с 2014 по 2016 г. — на 5,29%. С 2012 по 2016 гг. отмечается относительная стабилизация показателя заболеваемости, что в условиях увеличения продолжительности жизни и неуклонного старения населения может свидетельствовать о недостаточной выявляемости больных с БП.

В 2020–2021 гг., по данным регистра, обращает на себя внимание резкий рост заболеваемости и распространенности БП. Если в 2018 г. показатель заболеваемости был сопоставим со среднероссийским и составлял 9,8 на 100 тыс. населения (самый низкий — 1,6, самый высокий — 21,8), то в 2021 г. отмечается пик роста показателя заболеваемости до 20,3 на 100 тыс. населения, что превышает на 36% общероссийский (14,9). Отмечается волнообразная тенденция роста заболеваемости, что может быть связано с истинным увеличением численности населения, улучшением диагностических мероприятий, повышением уровня насыщенности врачей амбулаторно-поликлинического звена в отношении БП.

Показатель распространенности значительно варьирует в различных возрастных группах, закономерно увеличиваясь с возрастом. Популяциями наименьшего риска БП в Краснодаре является возрастная группа в интервале до 60 лет — 14,21% всех случаев БП (распространенность — 2 случая на 100 тыс.), а также старше 85 лет — 1,64% (0,18 на 100 тыс.). Популяцией наибольшего риска оказался возрастной интервал 60–85 лет — 84,16% случаев (распространенность — 9,36 на 100 тыс., рис. 4). Выявлены гендерные отличия: в возрастном интервале 65–69 лет женщины болеют чаще мужчин.

Таблица. Эпидемиологические показатели БП в Краснодаре [таблица составлена автором] / Epidemiological indicators of PD in Krasnodar [table compiled by the author]

Показатели	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Количество случаев в городе	73	63	44	30	54	58	75	113	183
Численность населения в городе	744 900	744 900	763 899	784 048	805 680	829 677	853 848	881 476	899 541
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	9,8	8,5	5,8	3,8	6,7	6,9	8,8	12,8	20,3

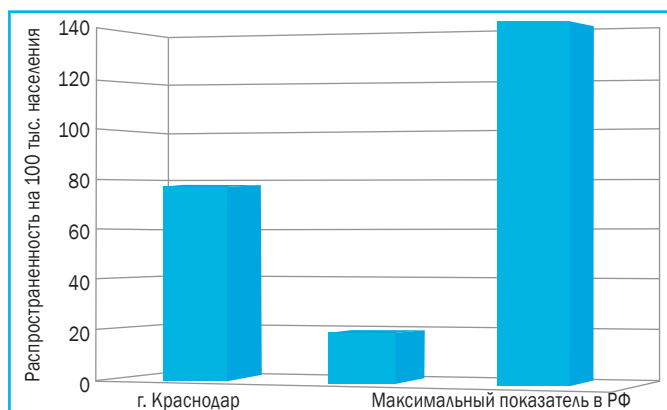


Рис. 1. Сравнение показателя распространенности БП в г. Краснодаре с показателями в РФ [составлено автором] / Comparison of the prevalence of PD in Krasnodar with indicators in the Russian Federation [compiled by the author]

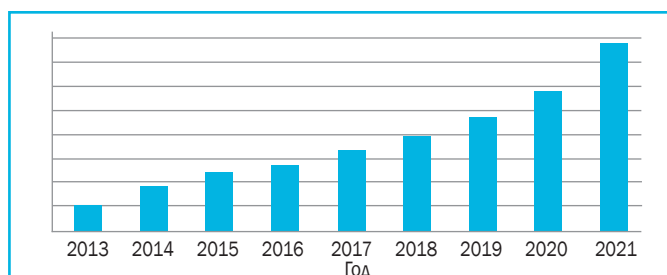


Рис. 2. Динамика распространенности БП в г. Краснодаре на 100 тыс. населения [составлено автором] / Dynamics of the prevalence of PD in Krasnodar per 100 thousand population [compiled by the author]

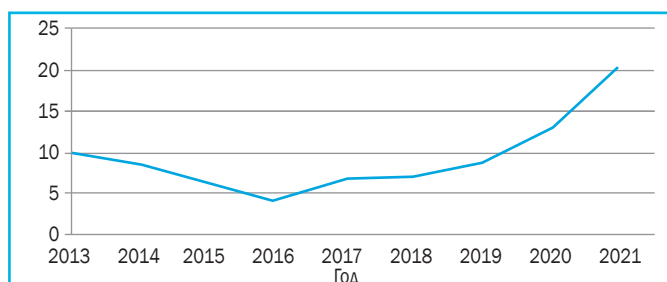


Рис. 3. Динамика заболеваемости БП в г. Краснодаре на 100 тыс. населения [составлено автором] / Dynamics of PD incidence of Krasnodar per 100 thousand population [compiled by the author]

Однако в возрасте до 65 лет мужчины болеют чаще женщин, а затем данное соотношение выравнивается (рис. 4).

У женщин наблюдается более резкий пик заболеваемости в интервале 65-70 лет, чего нет у мужчин. По данным Краснодарского регистра, средний возраст дебюта заболевания составил  $62,76 \pm 1,56$  года, а средний возраст болеющих —  $68,62 \pm 1,46$  года, что сопоставимо с имеющимися данными ранее проведенных исследований в других регионах страны. Возраст дебюта и возраст болеющих в краснодарской популяции были несколько ниже средних данных по стране, но в то же время выше по сравнению, например, с популяцией Ростова-на-Дону.

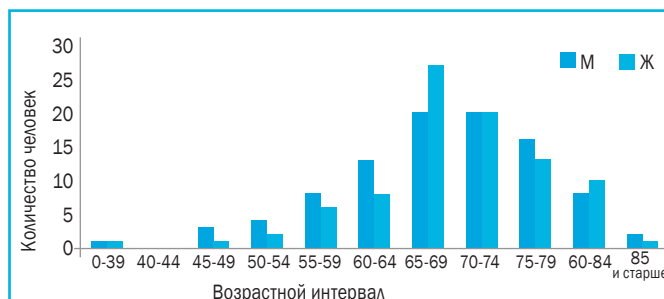


Рис. 4. Характеристика пациентов с БП по полу и возрасту [составлено автором] / Characteristics of patients with PD by gender and age [compiled by the author]

В Краснодаре преобладает смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, остающаяся стабильной на протяжении всего периода наблюдения, что соответствует литературным данным. Так, например, в 2021 г. смешанная форма БП диагностирована в 129 (70,5%) случаях, акинетико-ригидная — в 44 (24,1%), дрожательная — в 10 случаях (5,5%). По тяжести заболевания, оцениваемой по шкале Хена — Яра, больные распределились следующим образом: 1-я стадия — у 13 (7,1%) пациентов, 2-я — у 41 (22,4%), 3-я — у 84 (45,9%), 4-я — у 44 (24%), 5-я стадия — у одного (0,6%) больного. Данные по стадиям БП находятся в диапазонах показателей стадий болезни, определенных в различных исследованиях БП в мире [9, 29-30].

Таким образом, можно сделать вывод о важности внедрения регистра больных с БП в широкую практику в городах и регионах. Его данные позволят корректно отслеживать динамику основных эпидемиологических показателей и структуры клинических характеристик для оценки выявляемости, приверженности к терапии, качества оказываемой помощи как в специализированном кабинете, так и на этапе первичного амбулаторно-поликлинического звена. **ЛВ**

## Литература/References

1. Левин О. С., Фёдорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 352 с.  
Levin O. S., Fedorova N. V. Parkinson's disease. Moscow: MEDpress-inform, 2012. 352 p. (In Russ.)
2. Гончарова З. А., Рабаданова Е. А., Гельпей М. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (1): 135-139.  
Goncharova Z. A., Rabadanova E. A., Gel'pei M. A. Epidemiology analysis of Parkinson's disease in Rostov-on-Don. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2017; 13 (1): 135-139. (In Russ.)
3. Левин О. С., Артемьев Д. В., Бриль Е. В., Кулуа Т. К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. Практическая медицина. 2017; 1 (102): 45-51.  
Levin O. S., Artemyev D. V., Bril E. V., Kulua T. K. Parkinson's disease: current approaches to diagnosis and treatment. Prakticheskaya meditsina. 2017; 1 (102): 45-51. (In Russ.)
4. Кулуа Т. К., Фёдорова Н. В., Бриль Е. В. Качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона. Фарматека. 2017; 20 (353): 13-18.  
Kulua T. K., Fedorova N. V., Bril E. V. Quality of life in patients with Parkinson's disease. Farmateka. 2017; 20 (353): 13-18. (In Russ.)
5. Иллариошкин С. Н., Левин О. С. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.: ИПК Парето-Принт, 2019. 336 с.  
Illarioshkin S. N., Levin O. S. Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guide. Moscow: IPK Pareto-Print, 2019. 336 p. (In Russ.)



6. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (12): 81-88. Katunina E. A., Bezdol'nyi Yu. N. Epidemiology of Parkinson's Disease. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2013; 113 (12): 81-88. (In Russ.)
7. Байрамукова А. М., Ажахметова А. К., Карпов С. М. Эпидемиология болезни Паркинсона в различных странах мира. Успехи современного естествознания. 2013; (9): 20-21. Bajramukova A. M., Azhahmetova A. K., Karpov S. M. Epidemiologiya bolezni Parkinsona v razlichnyh stranah mira. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013; (9): 20-21. (In Russ.)
8. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации. М.: Российский государственный медицинский университет имени И. Н. Пирогова, 2010. 24 с. Katunina E. A., Bezdol'nyi Yu. N. Epidemiological studies of parkinsonism: guidelines. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, 2010. 24 p. (In Russ.)
9. Dorsey E. R., Constantinescu R., Thompson J. P., Biglan K. M., Holloway R. G., Kiebert K., Marshall F. J., Ravina B. M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C. M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007; 68: 384-386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
10. Marras C., Beck J. C., Bower J. H., Roberts E., Ritz B., Ross G. W., et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. NPJ Parkinsons Dis. 2018; 4: 21. DOI: 10.1038/s41531-018-0058-0.
11. Venkataraman V., Donohue S. J., Biglan K. M., Wicks P., Dorsey E. R. Virtual visits for Parkinson disease: A case series. Neurol Clin Pract. 2014; 4 (2): 146-152. DOI: 10.1212/01.CPJ.0000437937.63347.5a.
12. Кривонос О. В., Смоленцева И. Г., Амосова Н. А. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (4): 873-877. Krivonos O. V., Smolentseva I. G., Amosova N. A. Epidemiological monitoring of the incidence of Parkinson's disease. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2013; 9 (4): 873-877. (In Russ.)
13. Rozhdestvensky A. S., Delov R. A., Marks E. A., Gaponenko I. A., Khanokh E. V. Clinical and Epidemiological Aspects of Parkinson's Disease in the South of Western Siberia. Front Neurol. 2020; 3 (11): 538782. DOI: 10.3389/fneur.2020.538782.
14. Wright Willis A., Evanoff B. A., Lian M., Criswell S. R., Racette B. A. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. Neuroepidemiology. 2010; 34: 143-151. DOI: 10.1159/000275491.
15. Poletti M., Frosini D., Pagni C., Lucetti C., Del Dotto P., Tognoni G. The association between motor subtypes and alexithymia in de novo Parkinson's disease. J Neurol. 2011; 258: 1042-1045. DOI: 10.1007/s00415-010-5878-8.
16. Porter B., Macfarlane R., Unwin N., Walker R. The Prevalence of Parkinson's Disease in an Area of North Tyneside in the North-East of England. Neuroepidemiology. 2006; 26: 156-161.
17. Пугачева В. С., Карпов С. М., Вышлова И. А. Болезнь Паркинсона: распространённость заболевания с точки зрения медицинской статистики. Бюллетень науки и практики. 2016; 5: 191-203. Pugacheva V. S., Karpov S. M., Vishlova I. A. Parkinson's illness: Prevalence of the disease from the point of view of medical statistics. Bulletin nauki i praktiki. 2016; 5: 191-203. (In Russ.)
18. Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Rodríguez J., Molina J. A., Gabriel R., Morales J. M. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Mov Disord. 2003; 3 (18): 267-274.
19. Раздорская В. В., Воскресенская О. Н., Юдина Г. К. Болезнь Паркинсона в России: распространённость и заболеваемость (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 12 (3): 379-384. Razdorskaya V. V., Voskresenskaya O. N., Yudina G. K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2016; 12 (3): 379-384. (In Russ.)
20. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (12): 81-88.
21. Stewart A., Factor W. J. Weiner Parkinson's Disease. Diagnosis and Clinical Management. 2008; 819.
22. Yamawaki M., Kusumi M., Kowa H., Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. Neuroepidemiology. 2009; 32: 263-269.
23. Venkataraman V., Donohue S. J., Biglan K. M., Wicks P., Dorsey E. R. Virtual visits for Parkinson disease: A case series. Neurol Clin Pract. 2014; 4 (2): 146-152. DOI: 10.1212/01.CPJ.0000437937.63347.5a.
24. Жукова И. А., Жукова Н. Г. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 4: 54-58. Zhukova I. A., Zhukova N. G. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Bulletin sibirskoi meditsiny. 2010; 4: 54-58. (In Russ.)
25. Рабаданова Е. А., Гельпей М. А., Гончарова З. А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. Практическая медицина. 2015; 5 (90): 111-115. Rabadanova E. A., Gelpey M. A., Goncharova Z. A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease, their structure and influence on the quality of life of patients. Prakticheskaya meditsina. 2015; 5 (90): 111-115. (In Russ.)
26. Радюк М. А., Светозарский С. Н., Копишинская С. В. Немоторные проявления болезни Паркинсона. Медицинский альманах. 2014; 3 (33): 54-58. Radyuk M. A., Svetozarsky S. N., Kopishinskaya S. V. Non-motor manifestations of Parkinson's disease. Meditsinskii almanakh. 2014; 3 (33): 54-58. (In Russ.)
27. Федорова Н. В., Омарова С. М. Леводоба-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: фармакотерапия и нейрохирургическое лечение. Нервные болезни. 2017; 1: 22-27. Fedorova N. V., Omarova S. M. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: pharmacotherapy and surgical treatment. Nervnye bolezni. 2017; 1: 22-27. (In Russ.)
28. Сапронова М. Р., Шнайдер Н. А. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). Неврология, нейрохирургия, психосоматика. 2014; 4: 59-88. Sapronova M. R., Shneider N. A. The epidemiological, clinical and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014; 4: 59-88. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64.
29. Ханова М. Н., Маджидова Ё. Н. Ташкентский педиатрический медицинский институт Вестник КазНМУ. 2015; 2: 464-466. Khnova M. N., Madzhidova Yo. N. Tashkentkii pediatricheskii meditsinskii institut. Vestnik KazNMU. 2015; 2: 464-466. (In Russ.)

#### Сведения об авторе:

**Ефименко Екатерина Юрьевна**, очный аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4; katiefimenko92@gmail.com

#### Information about the author:

**Ekatereina Yu. Efimenko**, full-time postgraduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery with a course of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; katiefimenko92@gmail.com

Поступила/Received 07.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 28.06.2024

Принята в печать/Accepted 01.07.2024

## Оценка адекватности вскармливания у грудных детей и особенности введения докорма

А. Ф. Киосов

Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, [kiosow@mail.ru](mailto:kiosow@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

### Резюме

**Введение.** Динамика массы тела является одним из главных критериев адекватности вскармливания новорожденных и грудных детей. В неонатальном периоде оценивают убыль массы тела ребенка после рождения. Убыль массы тела больше, чем 10% веса при рождении, а также ее сохранение после 10 суток жизни могут свидетельствовать о недостаточном питании ребенка. Средняя суточная прибавка массы тела у детей до трех месяцев жизни должна составлять 26–30 г, от трех до шести месяцев — 17–18 г. При адекватном вскармливании моча у младенцев должна быть светлая, прозрачная, без резкого запаха, частота мочеиспусканий — не менее 5–6 раз в сутки. При недостаточном питании у детей возможно развитие гипогликемии, желтухи, связанной с недостаточным потреблением грудного молока, гипернатриемии, полицитемии и обезвоживания. При прогрессировании дегидратации отмечаются повышение осмолярности плазмы, содержания общего белка сыворотки, относительной плотности мочи и олигурия. Следует помнить, что многие клинические признаки не специфичны и могут быть связаны не только с недостаточным питанием, но и с дефектами ухода за ребенком, развитием заболеваний.

**Заключение.** Медицинские работники должны обладать профессиональными знаниями и компетенциями для проведения дифференциальной диагностики. Ребенку с признаками недостаточности питания следует своевременно назначить дополнительное питание или докорм. Для докорма может использоваться материнское сцеженное молоко, донорское молоко, детские адаптированные молочные смеси. Введение докорма обязательно проводится на фоне поддержки и стимуляции лактации у матери. При признаках обезвоживания можно допаивать ребенка между кормлениями водой. Детям в возрасте от четырех до шести месяцев при недостаточности питания может быть назначен прикорм, предпочтение отдается детским кашам промышленного производства.

**Ключевые слова:** питание, новорожденный, грудной ребенок, масса тела, грудное молоко, докорм, детские молочные смеси, прикорм

**Для цитирования:** Киосов А. Ф. Оценка адекватности вскармливания у грудных детей и особенности введения докорма. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 54–58. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.008>

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

## Assessment of the adequacy of breastfeeding in infants and the features of the introduction of complementary feeding

Andrey F. Kiosov

Regional Clinical Hospital No. 2, Chelyabinsk, Russia, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, [kiosow@mail.ru](mailto:kiosow@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

### Abstract

**Background.** The dynamics of body weight is one of the main criteria for the adequacy of breastfeeding in newborns and infants. In the neonatal period, the loss of body weight (BMI) of a child after birth is assessed. Indicators of BMI greater than 10% of birth weight, as well as the retention of BMI over the age of 10 days of life may indicate a child's malnutrition. The average daily weight gain in children under 3 months of age should be 26–30 g., at the age of 3 to 6 months — 17–18 g. With adequate feeding, infants' urine should be light, transparent, odorless, and urinate at least 5–6 times a day. With insufficient nutrition, children may develop hypoglycemia, jaundice associated with insufficient intake of breast milk, hypernatremia, polycythemia, and dehydration. With the progression of dehydration, there is an increase in plasma osmolality, total serum protein, an increase in the relative density of urine, and oliguria. It should be remembered that many clinical signs are not specific and may be associated not only with malnutrition, but also with defects in child care and the development of diseases.

**Conclusion.** Medical professionals must have the professional knowledge and competencies to perform differential diagnosis. A child with signs of malnutrition should be prescribed additional nutrition or supplementation in a timely manner. Mother's expressed milk, donor milk, and children's adapted milk formulas can be used for additional feeding. The introduction of supplementary feeding is necessarily carried out against the background of support and stimulation of lactation in the mother. If there are signs of dehydration, you can give the baby extra water between feedings. In children aged 4 to 6 months with malnutrition, complementary foods may be prescribed, preference is given to industrial baby porridges.

**Keywords:** nutrition, newborn, infant, body weight, breast milk, supplementation, infant formula, complementary foods

**For citation:** Kiosov A. F. Assessment of the adequacy of breastfeeding in infants and the features of the introduction of complementary feeding. *Lechaschi Vrach*. 2025; 4 (28): 54-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

У детей на грудном вскармливании для оценки адекватности питания наиболее часто используются показатели массы тела, кратности мочеиспускания и стула. При недостаточном питании у детей возможно развитие гипогликемии, желтухи, связанной с недостаточным потреблением грудного молока (ГМ), гипернатриемии, полицитемии и обезвоживания [1, 2]. Для обозначения состояний, связанных с проблемами вскармливания новорожденного, в «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра» (МКБ-10) используются определения: вялое сосание новорожденного (P92.2), недокармливание новорожденного (P92.3), трудности грудного вскармливания новорожденного (P92.5) [3, 4].

Оценка динамики массы тела ребенка считается одним из главных критериев адекватности вскармливания. Ребенка взвешивают на одних и тех же детских весах, оптимально в утреннее время. Средняя прибавка веса должна составлять до трех месяцев жизни — 26-30 г в сутки, от трех до шести месяцев — 17-18 г, от шести до 9 месяцев — 12-13 г, от 9 до 12 месяцев — 9 г. У детей от одного до трех месяцев жизни прибавка массы тела должна составлять 180-200 г в неделю, от трех до шести месяцев — 120-130 г. Если прибавка массы тела меньше нормы, необходимо выяснить причину. Низкая динамика массы тела может свидетельствовать не только о недостаточном питании и обезвоживании, но и о возможном развитии заболеваний [1-4].

Оценка динамики массы тела имеет свои особенности в неонатальном периоде (от рождения до 27 суток 23 часов 59 минут). В этот период развиваются транзиторные пограничные состояния, отражающие процесс адаптации ребенка к постнатальной жизни. Одним из таких состояний является физиологическая убыль массы тела (УМТ) после рождения. УМТ обусловлена неощутимыми потерями жидкости при дыхании или перспирации, с поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, при мочеиспускании и отхождении мекония. Важную роль в возникновении УМТ имеет малый объем питания ребенка в первые дни жизни. Выражают УМТ в процентах по отношению к массе тела при рождении [1-3].

У доношенных новорожденных допустима УМТ в размере 3-10% от веса при рождении. У недоношенных УМТ может быть больше 10-12%. При благополучном течении беременности и родов, оптимальных условиях выхаживания, адекватном вскармливании у доношенных новорожденных УМТ, как правило, не превышает 6% от массы тела при рождении. Максимальная УМТ обычно наблюдается на 3-4-е сутки жизни, реже — на 5-е сутки. Восстановление массы тела при рождении после УМТ у 75-80% новорожденных обычно наступает к шести-восьми суткам жизни [1, 3].

Меньшая убыль веса бывает у девочек, детей с гормональным или половым кризом, у младенцев, приложенных к груди матери в первые 2 часа жизни, находящихся на свободном вскармливании, появившихся на свет от повторных родов. Факторами, способствующими высоким значениям УМТ, являются большая масса тела при рождении, недоношенность, гипогалактия у матери, высокая температура и низкая влажность воздуха в палате или кувезе. УМТ при родах через естественные родовые пути, как правило, меньше, чем после

оперативных родов. Следует помнить, что не всегда удается установить причину высоких и низких значений УМТ [1-3].

При оптимальном становлении грудного вскармливания у доношенного новорожденного УМТ не должна превышать 5-6% в первые сутки жизни, 7-8% — во вторые и 9-10% — после третьих суток. Быстрому восстановлению массы тела способствует рациональная организация ухода, раннее прикладывание к груди, соблюдение температурного режима и влажности, профилактика перегревания и дегидратации. УМТ больше 10-12% веса при рождении, а также сохранение УМТ в постнатальном возрасте после 10-14 суток жизни у доношенного новорожденного может свидетельствовать о недостаточном питании, дефектах ухода и развитии заболеваний [1, 2].

Вопрос о назначении докорма новорожденному возникает, если после 5 суток жизни УМТ составляет более 10% от веса при рождении и масса тела продолжает снижаться. При восстановлении массы тела к 10-14-м суткам жизни ключевой является третья неделя, в течение которой ребенок должен прибавить не менее 200 г, что свидетельствует о формировании достаточной лактации. Независимо от времени восстановления первоначальной массы тела, прибавка веса менее 150 г в неделю или менее 26-30 г в сутки на протяжении 2-4-й недель жизни и отсутствие тенденции к ее увеличению требуют назначения докорма [1-3].

За первый месяц жизни ребенок должен прибавить не менее 600 г. Если прибавка массы тела в первый месяц жизни составила 400-600 г, решение принимается индивидуально исходя из клинической ситуации. При удовлетворительном состоянии ребенка и отсутствии обезвоживания матери даются советы по стимуляции лактации, проводится консультирование по грудному вскармливанию. Затем через одну неделю оценивают динамику массы тела. Если прибавка массы тела составит за неделю 180-200 г и более, докорм в последующем не назначается. Родителям дают повторно советы по стимуляции лактации, продолжая наблюдение за ребенком и оценку динамики массы тела. Если прибавка массы тела в первый месяц жизни составляет менее 400 г, следует рассмотреть вопрос о назначении ребенку докорма [1, 2].

Долгое время для оценки эффективности грудного вскармливания у детей использовался метод контрольного кормления, а именно оценка массы тела ребенка до и после кормления грудью. По разнице массы тела узнают о количестве ГМ, которое ребенок высосал из материнской груди. Следует помнить, что однократное контрольное кормление не позволяет сделать выводы о достаточности лактации. Для оценки лактации необходимо провести несколько контрольных кормлений за сутки в течение 2-3 дней. В настоящее время считается, что контрольные кормления не должны использоваться как единственный метод оценки достаточности лактации [1-4].

При недостаточном питании у детей регистрируется гипогликемия. Гипогликемией у младенцев считается уровень глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л в любые сутки жизни независимо от срока гестации. Гипогликемия встречается у 8-11% новорожденных. Выделяют раннюю, классическую и персистирующую гипогликемию: первая возникает в первые 6-12, вторая — в 12-48 часов жизни, к третьей относятся повторяющиеся эпизоды снижения глюкозы крови после 48 часов жизни. Основными методами профилактики гипогликемии у доношенных являются раннее при-



кладывание к груди, свободное вскармливание, контакт «кожа к коже», профилактика гипотермии. Учитывая возможность бессимптомной гипогликемии, детям с проблемами вскармливания следует проводить контроль уровня глюкозы крови [1–3, 5].

При снижении лактации у мамы возможно развитие желтухи у ребенка, связанной с недостаточным потреблением ГМ. Желтуха появляется на 3–5-е сутки жизни и сопровождается большой УМТ. Новорожденный сначала может быть спокойным, затем становится сонливым, его трудно разбудить для кормления. При своевременной коррекции питания желтуха, связанная с недостаточным потреблением ГМ, обычно проходит в течение двух недель [1, 2, 5, 6].

При адекватном вскармливании мочеиспускания должны происходить не менее 5–6 раз в сутки, моча светлая, прозрачная, без резкого запаха. При недостаточном питании происходит уменьшение количества мочеиспусканий, моча становится темно-кирпичного цвета. У детей за первые 4 дня жизни стул должен быть не менее четырех раз, меконий не должен отходить дольше чем на 5-е сутки жизни. При недостаточном питании происходит урежение стула, он меняет цвет на темно-коричневый или зеленый [1–3, 5].

При недостаточном питании у новорожденных и младенцев первых месяцев жизни быстро развивается гипернатриемия, полицитемия и обезвоживание. Полицитемия диагностируется у детей с повышенным венозным гематокритом (0,65 и выше). Выделяют истинную и ложную полицитемию. Ложная, или гиповолемическая, полицитемия у детей связана с обезвоживанием. Полицитемия, возникшая вследствие дегидратации, может быть купирована за счет адекватного введения жидкости и вскармливания ребенка. Через 6 часов после адекватной регидратации уровень гематокрита, как правило, снижается [1–3].

Гипернатриемией считают состояние, при котором уровень натрия в сыворотке или плазме крови превышает 150 ммоль/л. Гипернатриемия у детей может развиваться при недостаточном питании и обезвоживании, а также при нефритическом и нефротическом синдромах, острой стадии почечной недостаточности, обструктивной уропатии, тубулярном некрозе, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, лимфостазе [1–3, 5].

Клинические признаки обезвоживания: беспокойство, быстро переходящее в угнетение, гиподинамия, гипорефлексия, западение родничков, сухость кожных покровов и слизистых оболочек, мраморность кожи, яркость слизистых оболочек, снижение эластичности кожи и тургора мягких тканей, патологическая УМТ, акроцианоз, одышка, тахикардия, глухость тонов сердца, уменьшение кратности мочеиспусканий. Лабораторные признаки дегидратации: полицитемия, гипернатриемия, повышение осмолярности плазмы крови (выше 285–295 мосм/л), повышение общего белка сыворотки крови (более 74 г/л), олигурия (диурез 3–5 мл/кг/сутки), повышение относительной плотности мочи (1,018–1,020) [1–3].

Следует помнить, что перечисленные клинические признаки неспецифичны и могут быть связаны не только с недостаточным питанием, но и с нарушением ухода и развитием заболеваний у ребенка. Необходимо избегать магии простых решений в виде необоснованного назначения детских смесей. Медицинские работники должны обладать профессиональными знаниями и компетенциями для проведения дифференциальной диагностики недостаточности питания и других патологических состояний и заболеваний [2, 3].

При появлении клинических и лабораторных признаков недостаточности питания и обезвоживания ребенка можно допаивать водой в промежутках между кормлениями. В каждом случае вопрос о допаивании водой решается индивиду-

ально с учетом веса ребенка, наличия эксикоза и метаболических нарушений. Во всех случаях ребенку предлагается кипяченая вода, но не растворы глюкозы. Допаивание осуществляется с ложечки или из шприца. Если малыш охотно пьет воду, значит, он нуждается в дополнительной жидкости. Суточный объем воды, который предлагается ребенку, равен объему одного кормления по возрасту [1, 2, 7].

При недостаточном количестве ГМ у матери ребенку назначают докорм. Введение докорма ребенку на грудном вскармливании всегда должно быть строго обоснованным. При введении докорма обязательно проводится стимуляция и поддержка лактации. Докорм — это дополнительное питание, которое получает ребенок при недостатке ГМ у матери [1, 2].

Для осуществления адекватного энтерального вскармливания необходимо проводить регулярный расчет должного объема питания в соответствии с календарным возрастом ребенка. Объем питания в первые 7–8 суток жизни можно рассчитать по формуле Финкельштейна в модификации А. Ф. Тура. Для определения суточного количества молока, необходимого ребенку, следует число суток жизни умножить на 70 (если масса тела при рождении ниже 3200 г) или на 80 (при массе выше 3200 г). Суточное количество молока (в мл) =  $n \times 70$  или  $80$ , где  $n$  — день жизни. Например, у ребенка с массой тела 3100 г в возрасте четырех суток суточный объем питания составляет 280 мл ( $4 \times 70 = 280$  мл), и при кормлении 8 раз в сутки через 3 часа разовый объем питания составит 35 мл ( $280 : 8 = 35$  мл).

В первые 7–8 суток жизни рассчитать объем питания можно исходя из функциональной емкости желудка. Количество молока на одно кормление (мл) =  $3 \times \text{сутки жизни} \times \text{массу тела (кг)}$ . Например, у ребенка с массой тела 3100 г в возрасте четырех суток разовый объем питания составляет 37 мл ( $3 \times 4 \times 3,1 = 37$  мл) [1–3].

После 10 суток жизни суточный объем питания можно рассчитывать долевым и калорийным методом. Расчет питания всегда проводится на фактическую массу тела. Начиная с 10 суток до двух месяцев жизни ребенка суточный объем питания при долевым методе расчета составляет 1/5 от массы тела. В возрасте от двух до четырех месяцев суточный объем питания равен 1/6, от четырех до шести месяцев — 1/7 от массы тела. Например, у ребенка трех месяцев с массой тела 5400 г суточный объем питания при долевым способе расчета составляет 900 мл ( $5400 : 6 = 900$  мл).

При калорийном методе расчет питания до 6 месяцев проводится на 115 ккал на кг в сутки. При этом объем питания у ребенка трех месяцев не должен превышать 850 мл, четырех — 900 мл, а после пяти месяцев — 1000 мл в сутки. Например, у ребенка в 3 месяца с массой тела 5,4 кг суточный объем ГМ составляет 940 мл ( $5,4 \times 115 / 66 \times 100 = 940$  мл) или 117 мл на кормление при вскармливании через 3 часа 8 раз в сутки ( $940 : 8 = 117$  мл) [1–4].

Для докорма может использоваться материнское сцеженное или донорское молоко, адаптированные детские молочные смеси. Сцеженное материнское молоко является наиболее оптимальным продуктом для докорма. Кормление сцеженным материнским молоком возможно при создании индивидуального банка ГМ [1, 2, 8, 9].

Индивидуальный банк ГМ представляет собой запас охлажденного или замороженного ГМ матери, предназначенный для кормления своего ребенка. ГМ сцеживается руками или с помощью молокоотсоса и затем может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °C) не более 2 часов. Для более длительного хранения емкость со сцеженным молоком помещают в холодильную камеру ( $4 \pm 2$  °C) на срок не более 24 часов. Охлажденное сцеженное молоко в емкостях объемом до 150 мл замораживают в морозильной камере (–18 °C). Оптимальный срок хранения молока в морозильной камере составляет 3 меся-

ца. Для размораживания материнское молоко из морозильной помещается в холодильную камеру ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ) с последующим согреванием перед кормлением ребенка. Согревают молоко путем помещения емкости с ним на 20 минут в проточную теплую воду (не выше  $37\text{--}40^\circ\text{C}$ ). Размороженное и подогретое молоко следует использовать для кормления ребенка сразу. Размороженное неподогретое молоко хранится в холодильной камере ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ) не более 24 часов от момента размораживания. Размороженное молоко не подлежит повторному замораживанию и должно быть утилизировано [1, 2, 8–10].

При отсутствии сцеженного материнского молока используется пастеризованное донорское ГМ. Во многих странах и в Российской Федерации работают банки донорского ГМ. Донорское ГМ с успехом используется в том числе для вскармливания недоношенных и маловесных детей [1, 2].

При отсутствии материнского и донорского ГМ для докорма используются детские адаптированные молочные смеси. Докорм молочной смесью вводится только тогда, когда поддержка и стимуляция лактации оказались неэффективными, а ребенок объективно нуждается в докорме. Под адаптированными молочными смесями понимается продукция детского питания, произведенная в жидкой или порошкообразной форме на основе молока продуктивных животных, как правило, коровьего и козьего. Адаптированные детские смеси могут быть сухие и жидкие, готовые к употреблению [1, 2, 11].

По мнению отечественных и международных экспертов, при раннем вынужденном искусственном вскармливании в первые дни и недели жизни предпочтение следует отдавать выбору смесей на основе гидролизованных белков [1, 2, 12–14].

В России выпускаются единственные отечественные адаптированные смеси на основе частично гидролизованных белков молочной сыворотки Nutrilak® Premium Гипоаллергенный и Nutrilak® Premium Комфорт.

Формулы содержат натуральный молочный жир, лактобактерии *L. rhamnosus* GG (LGG®) и комплекс из пяти основных олигосахаридов ГМ 5-HMO complex. Такие смеси более предпочтительны для старта искусственного вскармливания по сравнению со стандартными формулами на основе коровьего или козьего молока, т. к. позволяют избежать раннего контакта ребенка с белками коровьего молока. Использование для докорма гипоаллергенной смеси имеет и психологический посыл для родителей. Семья должна понимать, что докорм смесью является временным мероприятием, которое обязательно должно быть отменено при увеличении лактации у матери [1, 2, 11].

Если ребенок нуждается в назначении докорма, то его дают после кормления у груди. Объем докорма должен быть ниже объема питания, потребляемого ребенком за одно кормление. Это особенно важно в первые недели и месяцы жизни. При необходимости введения докорма в первые 7–8 суток жизни докорм ребенку дается ориентировочно в количестве 10 мл на кормление до 6–8 раз в сутки после прикладывания к груди. Детям старше 10 суток докорм вводят в количестве не менее 20 мл на кормление до 6–8 раз в сутки после прикладывания к груди. При необходимости введения докорма после 10 суток жизни ориентировочный объем докорма составляет 50 мл/кг в сутки. Например, у ребенка в 3 месяца с массой тела 5,4 кг ориентировочный объем докорма составит 270 мл в сутки ( $50 \times 5,4 = 270$  мл) или 33 мл на кормление при вскармливании через 3 часа 8 раз в сутки ( $270 : 8 = 33$  мл) [1, 2].

Докорм может быть введен ребенку разными способами: из бутылочки с соской (рожок), шприца, чашки, с ложки или из дополнительной системы докорма (Supplemental Nursing System, SNS). На сегодняшний день нет убедительных доказа-

тельств преимуществ и недостатков какого-либо из способов введения докорма. В каждом случае семья и медицинские работники принимают индивидуальное решение о способе докорма в зависимости от предпочтений и особенностей ребенка [1-4].

Отмена докорма проводится после ликвидации обезвоживания, получения положительных прибавок массы тела, учащения мочеиспусканий и кратности отхождения стула. Возможны два варианта отмены докорма. Первый предполагает сохранение частоты докорма с постепенным уменьшением его объема на кормление. Второй вариант предполагает сохранение объема докорма с постепенным уменьшением его частоты. Длительность отмены докорма всегда индивидуальна [1, 2, 4].

Детям от четырех до шести месяцев жизни при недостаточности питания можно вводить прикорм. Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме ГМ и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка. В случае введения прикорма предпочтение отдается зерновому — безглютеновым кашам промышленного производства. Линейка детских каш «Нутрилак®» представлена продуктами из цельного зерна. Каша из такого зерна не нужно обогащать дополнительно, в отличие от инстантных детских каш из глубоководной муки злаков. Пищевые волокна из оболочки зерна помогают регулярной работе пищеварительной системы ребенка и росту полезных бактерий в кишечнике. Низкоаллергенные безмолочные гречневая и рисовая каши подходят для первого прикорма. Учитывая возраст ребенка и его предпочтения, консистенцию каши можно менять, добавляя большее или меньшее количество воды. Отсутствие в кашах сахара и соли способствует формированию у ребенка правильных вкусовых привычек [1, 2, 4, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В грудном возрасте для проведения адекватного вскармливания следует регулярно проводить клиническую оценку состояния ребенка и расчет должного объема питания. При недостаточном питании новорожденного и грудного ребенка возможны патологическая УМТ, снижение темпа весовых прибавок, урежение мочеиспусканий и уменьшение кратности стула. При гипогалактии регистрируется гипогликемия, развитие желтухи, связанной с недостаточным потреблением ГМ, гипернатриемия, полицитемия и обезвоживание. При прогрессировании дегидратации отмечается повышение осмолярности плазмы, общего белка сыворотки, повышение относительной плотности мочи, олигурия. Следует помнить, что все перечисленные клинические признаки неспецифичны и могут быть связаны не только с недостаточным питанием, но и с нарушением правил ухода за ребенком и развитием заболеваний. Медицинские работники должны обладать профессиональными знаниями и компетенциями для проведения дифференциальной диагностики недостаточности питания и других патологических состояний и заболеваний. При гипогалактии и недостаточности питания ребенок нуждается в дополнительном питании или докорме. Для докорма может использоваться материнское сцеженное и донорское молоко, а также детские адаптированные молочные смеси. При обезвоживании ребенка можно допаивать водой между кормлениями. При введении докорма обязательно проводится стимуляция и поддержка лактации. Следует понимать, что докорм является временным мероприятием и обязательно должен быть отменен при увеличении лактации у матери. Детям от четырех до шести месяцев при недостаточности питания можно назначать прикорм, предпочтение отдается детским кашам промышленного производства. **ЛВ**

## Литература/References

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2019. 156 с. Program of optimization of infant feeding for the first year of life in the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. M., 2019. 156 p. (In Russ.)
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Проект. Союз педиатров России. М., 2024. 202 с. National program for optimization of infant feeding in the Russian Federation. Project. Union of pediatricians of Russia. M., 2024. 202 p. (In Russ.)
3. Неонатология: национальное руководство: в двух томах. Под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. Т. 1. М.: ГЕОТАР-медиа, 2023. 752 с. Neonatology: national guide: in two volumes. Edited by N. N. Volodin, D. N. Degtyarev. T. 1. Moscow: GEOTAR-media, 2023. 752 p. (In Russ.)
4. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство. Под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. М.: ГЕОТАР-медиа, 2020. 656 с. Nutricology and clinical dietetics: national guide. Edited by V. A. Tutelyan, D. B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-media, 2020. 656 p.
5. Bartick M., Hernandez-Aguilar M. T., Wight N., et al, and the Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #35: Supporting Breastfeeding During Maternal or Child Hospitalization. Breastfeeding medicine. 2021; 9 (16). DOI: 10.1089/bfm.2021.29190.mba.
6. Flaherman V. J., Maisels M. J., the Academy of breastfeeding medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation — Revised. 2017; 5 (12): 2017. DOI: 10.1089/bfm.2017.29042.vjf.
7. Куосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Допоевание водой детей грудного возраста. Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 92-95. Kiosov A. F., Pishchalnikov A. Yu. Supplementation of infants with water. Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 92-95. (In Russ.)
8. Организационные принципы создания индивидуального банка грудного молока в медицинских учреждениях и домашних условиях. Под ред. Лукьяновой О. Л., Боровик Т. Э., Фисенко А. П. М.: Деловая полиграфия, 2023. 60 с. Organizational principles of creating an individual breast milk bank in medical institutions and at home. Edited by Lukyanova O. L., Borovik T. E., Fisenko A. P. M.: Business printing, 2023. 60 p. (In Russ.)
9. Eglash A., Simon L., and the Academy of breastfeeding medicine. ABM Clinical Protocol #8: Human Milk Storage Information for Home Use for Full-Term Infants, Revised 2017. Breast feeding medicine. 2017; 7 (12). DOI: 10.1089/bfm.2017.29047.aje.
10. Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) от 9 октября 2013 года N 67. Technical Regulation of the Customs Union "On the Safety of Milk and Dairy Products" (TR CU 033/2013) dated October 9, 2013 N 67. (In Russ.)
11. Куосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Жидкие и сухие детские смеси: преимущества и недостатки. Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 68-71. Kiosov A. F., Pishchalnikov A. Yu. Liquid and dry infant formulas: advantages and disadvantages. Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 68-71. (In Russ.)
12. Ulfman L., Tsuang A., Sprickelman A. B., Goh A., van Neerven R. J. J. Relevance of Early Introduction of Cow's Milk Proteins for Prevention of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2022; 14: 2659. https://doi.org/10.3390/nu14132659.
13. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update) Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32: 843-858.
14. Куосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Введение прикорма недоношенным детям. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 36-41. Kiosov A. F., Pishchalnikov A. Yu. Introduction of complementary foods to premature infants. Lechaschi Vrach. 2024; 5 (27): 36-41. (In Russ.)

## Сведения об авторе:

**Киосов Андрей Федорович, к.м.н.,** заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 2»; 454010, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18; доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; kioskow@mail.ru

## Information about the author:

**Andrey F. Kiosov, Cand. Of Sci. (Med.),** Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building Gagarin str., Chelyabinsk, 454010, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; kioskow@mail.ru

Поступила/Received 11.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 14.03.2025

Принята в печать/Accepted 17.03.2025



# Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением

И. Л. Никитина<sup>1</sup>✉И. А. Кельмансон<sup>2</sup>Н. И. Вторникова<sup>3</sup>Е. Ю. Васильева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [vtornikova\\_ni@almazovcentre.ru](mailto:vtornikova_ni@almazovcentre.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [elena-almazlab@yandex.ru](mailto:elena-almazlab@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

## Резюме

**Введение.** Ожирение является мультифакториальным заболеванием, обусловленным влиянием различных внутренних и внешних факторов. В связи с большей подверженностью влиянию внешних факторов подростки относятся к группе повышенного риска ожирения. Распространенность ожирения в детской популяции растет как в США и Европе, так и в Российской Федерации. Пациенты с экзогенно-конституциональной формой ожирения рассматриваются как гетерогенная группа по особенностям пищевого поведения, эмоциональным характеристикам, качеству сна. Клиническая картина ожирения у представителей мужского пола имеет некоторые дополнительные особенности. Представляется актуальным расширение представлений о гетерогенности у мальчиков-подростков за счет исследования гормональных показателей.

**Цель работы.** Изучение основных гормональных показателей мальчиков-подростков для оценки их гетерогенности на фоне ожирения.

**Материалы и методы.** Обследованы 84 подростка в возрасте 14–17 лет: 57 с ожирением (код E66.0, МКБ-10) и 27 здоровых. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела и его оценку. Определялись уровни киспептина, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Кластерный анализ проводился методом k-средних на основе алгоритма Хартигана – Вонга.

**Результаты.** Получены 4 кластера наблюдений. Для первого были характерны сохранная центральная стимуляция с отсутствием периферического эффекта. Для второго – наиболее физиологические взаимоотношения уровней гормонов: умеренные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего и высокий уровень тестостерона на фоне медианного значения киспептина. В третьем уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов были ниже, а уровень киспептина – выше медианы (гипоталамическая гиперстимуляция), тестостерон ниже медианы. Для четвертого было характерно отсутствие как стимуляции, так и эффекта. Большинство детей контрольной группы относились ко второму, наиболее благоприятному кластеру. Отнесение пациентов к любому кластеру по сравнению со вторым было значимым предиктором отклонения взаимоотношений гормонов от нормы.

**Заключение.** Уровни киспептина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также тестостерона гетерогенны и зависят как от выраженности отклонения от медианы индекса массы тела, так и от возраста.

**Ключевые слова:** кластерный анализ, ожирение, половые гормоны, подростки, киспептин

**Для цитирования:** Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю. Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 59–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

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

# Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys

Irina L. Nikitina<sup>1</sup> ✉

Igor A. Kelmanson<sup>2</sup>

Natalia I. Vtornikova<sup>3</sup>

Elena Yu. Vasilyeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, [vtornikova\\_ni@almazovcentre.ru](mailto:vtornikova_ni@almazovcentre.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>

<sup>4</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, [elena-almazlab@yandex.ru](mailto:elena-almazlab@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

## Abstract

**Background.** Obesity is a multifactorial disease caused both by internal and external factors. Adolescents are more vulnerable to external risk factors and are more likely to be obese. The incidence of obesity is growing worldwide. Patients having obesity due to excessive calorie consumption are now considered to be a heterogeneity group in terms of eating behavior, emotional status and sleep quality. The obesity clinical pattern in males is quite distinctive. Thus, it was reasonable to expand our knowledge of obesity heterogeneity in terms of sex hormone levels in adolescent boys.

**Objective.** The study was aimed to examine the heterogeneity of gonadal axis hormones in adolescent boys with obesity using cluster analysis.

**Materials and methods.** The study involved 84 adolescents aged 14–17 years: 57 with obesity (code E66.0, ICD-10) and 27 practically healthy individuals. The anthropometrics included weight and height measurement and body mass index evaluation. Kisspeptin, testosterone, luteinizing (LH) and follicle-stimulating (FSH) hormones levels were determined. The k-means cluster analysis was used utilizing the Hartigan-Wong algorithm.

**Results.** four clusters of observations were identified. The first cluster can be described as intact central stimulation with impaired peripheral effect. The second one was the reflection of the normal hormonal status showing median level of kisspeptin, physiological levels of LH and FSH and high level of testosterone. The third cluster showed central hyperstimulation pattern followed by lower levels of testosterone. The fourth cluster had no signs of both stimulation and effect. The majority of clinically healthy children belonged to the second, "normal" cluster. Assigning patients to any cluster compared to the second one was a significant predictor of hormones levels abnormality.

**Conclusion.** Kisspeptin, testosterone, LH and FSH levels showed heterogeneity and were associated both with BMI deviation and age.

**Keywords:** cluster analysis, obesity, hormones, adolescents, gonadal axis, kisspeptin

**For citation:** Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vtornikova N. I., Vasilyeva E. Yu. Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

**Conflict of interests.** Not declared.

Сохранение репродуктивного здоровья населения является одной из первостепенных задач как медицинского, так и общедемографического характера. Известно, что потенциал репродукции и фертильности определяется на достаточно ранних этапах жизни человека, а именно в детском и особенно подростковом возрасте. При этом своевременный старт и завершение полового развития связаны со многими эндогенными и экзогенными факторами, среди которых важное место занимает нутритивный статус и параметры физического развития подростка и молодого мужчины. В последние десятилетия ожирение стало распространенным неинфекционным полиэтиологическим заболеванием, характеризующимся избыточным жиротложением и формированием различной коморбидности, влияющей на функциональные характеристики многих систем организма, включая репродуктивную.

Индекс массы тела (ИМТ), превышающий на 2 стандартных отклонения значение медианы, предусмотренное референтными величинами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует рассматривать как порог диагностики ожирения у детей 5–19 лет. Актуальность проблемы ожирения у детей и подростков определяется тем, что доля пациентов педиатра с данной патологией растет в различных регионах, в том числе и в Российской Федерации. Традиционный подход к обследованию пациентов с ожирением предполагает их дифференциацию по нозологической форме, а также выделение отдельных групп

в зависимости от пола, возраста и степени тяжести ожирения [1]. Однако сегодня стало ясно, что даже в рамках наиболее распространенного варианта ожирения, формально укладываемого в диагноз экзогенно-конституционального (простая форма ожирения; ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов), отмечается существенная гетерогенность пациентов, в том числе подросткового возраста. Собственные данные свидетельствуют о разнообразии проявлений нарушений пищевого поведения, качества сна, эмоциональных и поведенческих изменений [2], отклонений биохимических параметров [3, 4].

Важным компонентом гетерогенности клинической картины ожирения может оказаться функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и надгипоталамических регуляторов, к которым относится нейропептид кисспептин (КП), однако сведения о влиянии избыточной массы тела и ожирения у мальчиков на состояние этой оси достаточно противоречивы. С одной стороны, начало и прогрессирование пубертата у мальчиков зависят от достижения критических значений массы и ИМТ. Мальчики с избытком массы тела имеют тенденцию к более раннему вступлению в пубертат по сравнению с теми, кто имеет нормальные показатели [5–8]. Напротив, дети с дефицитом массы тела склонны к задержке наступления полового созревания [8]. В то же время приводятся данные о том, что для мальчиков-подростков с ожирением часто характерна задержка

полового созревания [9]. Ожирение рассматривается как фактор риска снижения фертильности у подростков [10, 11] и взрослых [12]. В качестве возможных механизмов снижения выработки тестостерона и развития гипогонадизма у мальчиков-подростков с ожирением рассматриваются усиленная реакция ароматизации тестостерона с увеличением образования эстрадиола на фоне повышения количества жировой ткани [13–15], ингибированием продукции гонадотропинов при повышенной выработке провоспалительных адипокинов и цитокинов [16–20].

Противоречивы сведения, касающиеся выработки гонадотропных гормонов у мальчиков-подростков с ожирением. Некоторые исследования указывают на сниженный уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) у мальчиков-подростков с ожирением [13]. В то же время приводятся сведения об отсутствии значимых различий в уровнях этих гормонов у мальчиков с ожирением и нормальной массой тела [14], а также о более высоких показателях ЛГ и ФСГ на фоне ожирения [21].

Большого интереса заслуживает состояние сигналинговой системы гипоталамуса, участвующей в реализации полового созревания на фоне ожирения у мальчиков-подростков. Речь идет о системе нейротрансмиттеров, включающей в себя КП, нейрокинин Б и динорфин. Установлена важная роль этой системы в регуляции секреции половых гормонов, наступлении пубертата и формировании фертильности за счет стимуляции секреции гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамуса [22–25].

Особого внимания заслуживают КП — группа биологически активных пептидов, кодируемых геном *KISS1*. Нейроны, синтезирующие КП, располагаются в основном в преоптической области и дугообразном (инфундибулярном) ядре. К другим структурам головного мозга, в которых также идентифицированы нейроны, продуцирующие КП, относятся миндалевидное тело, области гиппокампа и таламуса. Примечательно, что КП участвуют в регуляции не только репродуктивной функции, но и многих параметров метаболизма, включая углеводный обмен, аппетит [22, 26], что особо актуально в контексте ожирения у подростков.

Сведения об изменениях продукции КП у мальчиков-подростков с ожирением ограничены и противоречивы. Была выдвинута гипотеза о том, что уменьшение выработки КП играет ключевую роль в снижении уровня тестостерона у взрослых мужчин с ожирением [27]. Указывается на снижение выработки КП и у мальчиков-подростков с ожирением [28]. В то же время имеются данные, согласно которым у взрослых мужчин с ожирением уровни КП были повышены и отрицательно коррелировали с уровнем ЛГ [29]. Высокий уровень КП был выявлен и у мальчиков-подростков с ожирением [30]. Приведенные данные позволяют предположить выраженную гетерогенность показателей гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. Однако данный аспект гетерогенности клинической картины ожирения в подростковом возрасте изучен недостаточно, в связи с чем целью настоящего исследования стало изучение гетерогенности показателей гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены мальчики-подростки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов), проходившие обследование

в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в 2022–2024 гг. Все подростки были городскими жителями и не имели признаков острых или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям ВОЗ и Национальным рекомендациям РФ: ИМТ — более чем на 2 стандартных отклонения выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования являлось наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания, а также установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (коды МКБ-10: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8). Кроме того, в обследование были включены клинически здоровые мальчики-подростки в возрасте 14–17 лет, находившиеся под наблюдением врачей детских поликлиник, которые представляли собой контрольную группу наблюдений.

Расчет численности выборки, в которой предполагалось проведение данного исследования, основывается на попытке выявить эффект высокой выраженности ( $d$  Коэна = 0,8). Исходя из допустимого уровня ошибки первого рода — альфа = 0,05, ошибки второго рода — бета = 0,2 (статистической силы исследования 0,8) и высокой предполагаемой выраженности эффекта ( $d$  Коэна = 0,8), а также предполагаемого соотношения обследуемых из основной и контрольной групп 2:1, число обследуемых должно составлять 40 в исследуемой группе и 20 в контрольной, т. е. суммарно данное исследование должно быть проведено с 60 испытуемыми, вошедшими в общую выборку [31].

Учитывая возможность отказа от участия в исследовании или неполной информации, представленной некоторыми подростками, запланированная численность обследованных лиц была увеличена до 60 детей в группе с ожирением и до 30 в группе контрольных наблюдений. Указанные группы были сформированы из числа возможных кандидатов как простые случайные выборки. Трое подростков в группе с ожирением и столько же клинически здоровых подростков выбыли из исследования. Таким образом, в итоге в нем приняли участие 84 подростка: 57 с ожирением и 27 из контрольной группы наблюдений. Подростки, выбывшие из исследования, не отличались от включенных в него по важнейшим клиническим и социально-демографическим характеристикам.

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, клиническое обследование по стандартным протоколам. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле [масса (кг)/рост ( $m^2$ )]. ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007 г.), а также таблицам z-score с оценкой стандартного отклонения SDS. Показатели полового развития оценивали по общепринятой методике [32].

Лабораторное обследование включало в себя оценку метаболических и гормональных показателей (ЛГ и ФСГ, тестостерона) и проводилось в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Концентрацию КП в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (CEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования.

Статистический анализ предполагал использование описательных и аналитических методов. Оценка различий распределения количественных показателей между двумя сопоставляемыми группами основывалась на критерии Манна — Уитни, между тремя и более группами — на критерии Краскала — Уоллиса, а качественных показателей — на основе критерия хи-квадрат.



Аналитическая часть анализа предполагала выявление гетерогенности распределения значений гормонов гонадной оси (КП, ЛГ, ФСГ и тестостерона) у всех обследованных подростков на основе кластерного анализа. Визуальная оценка тенденции к наличию кластеризации (допустимость кластерного анализа) осуществлялась после уменьшения размерности с использованием процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) [33]. Кластерный анализ осуществлялся при помощи процедуры k-средних (k-means) с использованием алгоритма Хартигана — Вонга. Значения уровней исследованных гормонов были предварительно преобразованы в стандартизованные показатели для обеспечения их сопоставимости и совместного анализа. Каждый выявленный кластер был представлен его центром (центроидом), которому соответствовала средняя точка наблюдений, отнесенных к соответствующему кластеру.

При относительно небольшом числе наблюдений для определения оптимального числа кластеров наиболее целесообразно применять метод оценки силуэтов (Silhouette score) [34], что и осуществлялось в настоящем исследовании. Оптимальному числу кластеров соответствует максимальное значение Silhouette score.

Оценка значимости различий распределения обследованных детей из двух групп по отдельным выявленным кластерам основывалась на критерии  $\chi^2$ , а выраженность эффекта, связанного с различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V), при этом значения критерия  $\leq 0,2$  соответствовала малая выраженность эффекта, значениям от (выше) 0,2 и до 0,6 включительно — средняя, а свыше 0,6 — высокая выраженность эффекта [35].

Прогностическая роль ряда клинических характеристик в отношении принадлежности обследованных подростков к тому или иному выявленному кластеру была изучена с помощью иерархического множественного линейного регрессионного анализа. Влияние принадлежности к тому или иному кластеру на оценку по шкале Таннера у обследованных подростков была изучена с помощью ординального логистического регрессионного анализа. Выраженность эффекта оценива-

лась по величине коэффициента детерминации ( $R^2$ ), причем значениям, равным 0,02, 0,13 и 0,26, соответствовала малая, средняя и высокая выраженность эффекта соответственно [35].

Уровень статистической значимости был установлен при значениях  $p < 0,05$ . В исследовании использовались прикладные статистические программы JAMOWI 2.3.28 [36] и JASP.14.1 [37].

Исследование было одобрено этическим комитетом. Информированное согласие на участие в исследовании было получено у обследованных пациентов или их представителей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные о группах пациентов, участвовавших в исследовании. Группы отличались по ИМТ, z-score ИМТ и весу, что продиктовано дизайном исследования. В силу узости возрастного диапазона обследованных даже минимальные различия средних тенденций между двумя группами оказывались значимыми. Как следствие, выявилось статистически значимое различие возраста детей из контрольной группы и группы с ожирением, что было учтено в дальнейшем в ходе проведения статистического анализа. Также значимо различались уровни тестостерона, которые в контрольной группе были выше. Отсутствовали статистически значимые различия в распределении подростков по шкале Таннера.

Часть переменных, которые предполагалось включить в кластерный анализ, коррелировали друг с другом (табл. 2). В частности, уровень ЛГ имел значимую положительную корреляцию с уровнем ФСГ. Также уровень тестостерона положительно коррелировал с уровнем КП. Абсолютные значения корреляций, находившиеся в диапазоне от 0,230 до 0,582, не превышали общепринятый критический уровень, равный 0,90, который свидетельствует о мультиколлинеарности признаков. Данное обстоятельство позволило включить все изучаемые объясняющие переменные в кластерный анализ.

Визуально тенденция к кластеризации проявилась после уменьшения размерности с использованием процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE), представленной на рис. 1. Максимальное значение Silhouette-score составило 0,250,

Таблица 1. Основные данные статистики контрольной группы и группы детей с ожирением [таблица составлена авторами]/  
Major descriptive statistics by group [table compiled by the authors]

	Контрольная (n = 27)	Ожирение (n = 57)	
Возраст, лет	15,3 16,0 17,1	14,0 15,2 16,3	$F_{1,82} = 7,04, P = 0,01^1$
Рост, см	172,0 179,0 185,8	170,0 176,5 180,7	$F_{1,82} = 3,70, P = 0,06^1$
Z-score роста	0,2 1,0 1,8	0,3 1,0 1,9	$F_{1,82} = 0,19, P = 0,67^1$
Масса при обследовании, кг	61,1 66,1 73,9	91,4 101,0 113,2	$F_{1,82} = 116,77, P < 0,01^1$
ИМТ	19,1 20,8 22,3	30,5 33,5 36,6	$F_{1,82} = 155,37, P < 0,01^1$
Z-score ИМТ	-0,8 0,2 0,8	2,6 2,9 3,4	$F_{1,82} = 155,34, P < 0,01^1$
Оценка по шкале Таннера			$\chi^2_3 = 2,91, P = 0,41^2$
1	0,0 0/27	0,0 1/57	
2	0,1 4/27	0,2 12/57	
3	0,3 7/27	0,4 21/57	
4	0,6 16/27	0,4 23/57	
5	0,0 0/27	0,0 0/57	
ЛГ, мМЕ/мл	2,8 3,7 5,0	2,8 3,4 4,8	$F_{1,82} = 0,11, P = 0,74^1$
ФСГ, мМЕ/мл	2,0 2,5 3,4	1,9 2,6 3,5	$F_{1,82} = 0,07, P = 0,79^1$
ТС, нмоль/л	11,2 15,2 20,4	5,6 9,3 12,6	$F_{1,82} = 23,58, P < 0,01^1$
КП, пг/мл	1126,6 1362,4 1519,5	984,6 1247,6 1452,2	$F_{1,82} = 1,90, P = 0,17^1$

Примечание. <sup>1</sup> Критерий Манна — Уитни. <sup>2</sup> Критерий хи-квадрат. Представлены значения медиан и межквартильного диапазона для количественных показателей или абсолютные значения и доли наблюдений для качественных признаков. ТС — тестостерон.

Таблица 2. Парные корреляции уровней исследуемых гормонов [таблица составлена авторами] / Studied hormones levels correlations [table compiled by the authors]

		ЛГ	ФСГ	ТС	КП
ЛГ	r				
	p				
ФСГ	r	***0,582			
	p	< 0,001			
ТС	r	0,177	0,109		
	p	0,077	0,279		
КП	r	0,151	0,057	*0,230	
	p	0,174	0,609	0,037	

Примечание. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ . ТС — тестостерон.

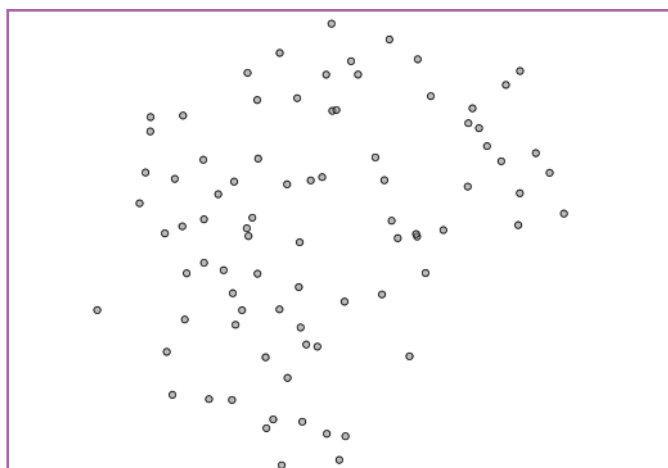


Рис. 1. t-SNE визуализация тенденции к наличию кластеризации [предоставлено авторами] / t-SNE visualization for cluster analysis [provided by the authors]

которое достигалось при распределении всех обследованных подростков на 4 кластера, что и определило оптимальное число сформированных кластеров в данном исследовании. Характеристики выявленных кластеров представлены на рис. 2 и в табл. 3.

Столбцы отражают средние значения стандартизованных показателей уровня гормонов и 95% ДИ — доверительные интервалы для каждого кластера. Первый кластер состоял из 13 пациентов, что составило 15,5% всей выборки. Наблюдались самые высокие показатели ЛГ и ФСГ на фоне низкого уровня тестостерона и близкого к среднему уровня КП. Данная ситуация может свидетельствовать о центральной стимуляции без эффекта на периферии.

Второй кластер состоял из 22 пациентов, что составило 26,2% всех исследуемых детей. Для него были характерны близкие к средним показатели ЛГ и ФСГ, максимальные значения тестостерона, средний уровень КП. Очевидна картина нормального центрального сигналинга и нормальной гонадотропной стимуляции умеренными дозами ЛГ и ФСГ, которой вполне достаточно для поддержания высокого уровня тестостерона у мальчиков-подростков.

Третий кластер, самый многочисленный, включал в себя 31 пациента (36,9% всех обследованных). Обращает на себя внимание высокий уровень КП, что говорит о гипоталамиче-

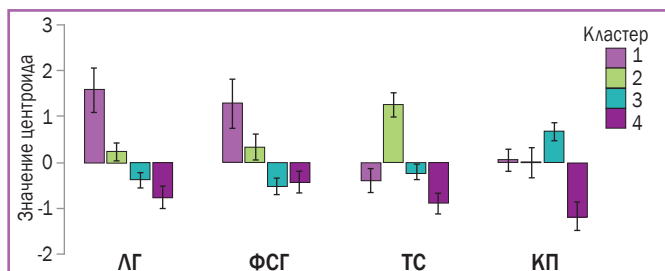


Рис. 2. Центроиды кластеров [предоставлено авторами] / Clusters centroids [provided by the authors]

Таблица 3. Центроиды кластеров [таблица составлена авторами] / Clusters centroids [table compiled by the authors]

Кластер	Центроиды			
	ЛГ	ФСГ	ТС	КП
1	1,564	1,272	-0,391	0,054
2	0,223	0,324	1,253	-0,007
3	-0,373	-0,515	-0,210	0,662
4	-0,760	-0,429	-0,888	-1,170

Примечание. ТС — тестостерон.

ской гиперстимуляции. При этом уровни ЛГ и ФСГ, а также тестостерона заметно ниже средних показателей. Таким образом, можно говорить о гипоталамической гиперстимуляции при отсутствии адекватного ответа гипофизарных гонадотропинов и недостаточности выработки тестостерона.

Четвертый кластер составили 18 пациентов, это 21,4% всей выборки. Для данного кластера характерны самые низкие показатели уровня КП, низкие показатели ЛГ и ФСГ, а также самый низкий из всех кластеров уровень тестостерона. Подобный паттерн свидетельствует об отсутствии адекватного гипоталамического сигналинга и низкой продукции гонадотропинов, что сопровождается снижением продукции тестостерона.

Представляет интерес распределение выявленных кластеров в группах детей с ожирением и в контрольной группе наблюдений (рис. 3). В наиболее благоприятный с точки зрения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси второй кластер вошли 52% детей контрольной группы и только 14% детей с ожирением. К наименее благоприятному четвертому кластеру были отнесены лишь 4% детей контрольной группы и 30% детей с ожирением. К первому кластеру было отнесено 11% детей без ожирения и 18% с ожирением. Ко второму кластеру было отнесено 33% из контрольной группы и 39% из группы подростков с ожирением. Различия в распределении по отдельным кластерам между двумя сопоставляемыми группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ), отмечалась средняя выраженность эффекта ( $V_{\text{Cramer}} = 0,40$ ).

В табл. 4 представлено сопоставление мальчиков-подростков, отнесенных к различным выявленным кластерам, по важнейшим клиническим характеристикам. Выявлены статистически достоверные различия в распределении подростков по возрасту, массе тела, ИМТ, стадии полового созревания. Попарное (post hoc) сопоставление возраста обследованных выявило статистически значимые различия между подростками из второго и третьего ( $p = 0,05$ ), а также из второго и четвертого кластеров ( $p = 0,001$ ), причем мальчики из третьего и четвертого кластеров были моложе детей из второго



кластера. Также примечательно, что минимальные среди сопоставляемых кластеров показатели медианы массы тела, ИМТ, z-score ИМТ определялись среди тех подростков, которые были отнесены ко второму, наиболее благоприятному с точки зрения гормонального фона, кластеру. При этом попарное сопоставление показателей массы тела выявило статистически значимые различия между детьми из второго и четвертого кластеров ( $p = 0,028$ ), сопоставление показателей ИМТ – статистически значимые различия между подростками из второго и первого ( $p = 0,015$ ), второго и третьего ( $p = 0,013$ ), второго и четвертого ( $p < 0,001$ ) кластеров, сопоставление z-score ИМТ – также статистически значимые различия между подростками из второго и первого ( $p = 0,007$ ), второго и третьего ( $p = 0,003$ ), второго и четвертого ( $p < 0,001$ ) кластеров.

Различалась и оценка полового развития по шкале Таннер, причем более высокие оценки наблюдались у подростков, отнесенных ко второму кластеру. Выраженность эффекта влияния принадлежности подростка к тому или иному кластеру на распределение показателей по шкале Таннера можно оценить как среднюю ( $V_{\text{Cramer}} = 0,22, p = 0,013$ ).

Была предпринята попытка выявить значимость важнейших клинических характеристик в качестве предикторов принадлежности обследованных подростков к тому или иному кластеру. С данной целью была использована иерархическая мультиномиальная логистическая регрессионная модель (табл. 5). Изучалась вероятность отнесения подростка к какому-либо кластеру, отличному от благоприятного второго.

На первом этапе (модель 1) в качестве независимой переменной рассматривался возраст. Полученная модель была статистически значимой ( $\chi^2_3 = 16,1, p = 0,001$ ) и смогла объяснить 7,2% дисперсии распределения по кластерам ( $R^2 = 0,0718$ ), что соответствует малой выраженности эффекта. Шансы отнесения подростков к третьему и четвертому кластерам значимо зависели от возраста, причем они уменьшались с увеличением возраста.

На втором этапе (модель 2) в роли независимых переменных наряду с возрастом рассматривалась принадлежность обследованного подростка к контрольной группе или группе пациентов с ожирением. Полученная модель была статистически значимой ( $\chi^2_6 = 28,3, p < 0,001$ ) и смогла объяснить уже 12,6% дисперсии распределения ( $R^2 = 0,1258$ ), что соответствует средней выраженности эффекта. Как и в первой модели, отмечалось статистически значимое влияние возраста на вероятность отнесения подростка к третьему и четвертому кластерам. При этом принадлежность подростка к группе с ожирением значимо увеличивала шанс попадания в неблагоприятные кластеры ( $p = 0,034$  для первого,  $p = 0,046$  для третьего и  $p = 0,009$  для четвертого кластеров). Для первого кластера ОШ увеличивалось в 5,5 раза, для третьего – в 3,4 раза, а для четвертого – в 20 раз. Таким образом, сам по себе факт наличия установленного диагноза ожирения, независимо от возраста, означает повышенную вероятность отнесения подростка к неблагоприятному кластеру, т. е. наличия отклонений гормонального фона.

Учитывая, что диагноз «ожирение» основан на формальном превышении установленного порогового значения z-score ИМТ, более существенным представилось изучение непосредственного предиктивного влияния z-score ИМТ на риск отнесения подростка к тому или иному кластеру. В этой связи на третьем этапе (модель 3) к уже имеющимся объясняющим переменным в модель был включен z-score ИМТ обследуемого. Это улучшило предикцию модели ( $\chi^2_9 = 38,8, p < 0,001$ ), данная модель смогла объяснить уже 17,3% дисперсии распределения по кластерам ( $R^2 = 0,1725$ ), что соответствует средней выраженности эффекта. Наличие или отсутствие диагноза «ожирение» в данной модели утратило свою прогностическую значимость, и именно z-score ИМТ выступил в роли предиктора наряду с возрастом. При этом на каждую единицу повышения z-score

Таблица 4. Сравнение кластеров по клиническим характеристикам [таблица составлена авторами] / Clusters comparison by clinical characteristics [table compiled by the authors]

	1 (n = 13)	2 (n = 22)	3 (n = 31)	4 (n = 18)	
Возраст, лет	14,8 16,0 16,8	15,6 16,2 17,2	14,3 15,1 16,3	14,0 14,7 15,3	$F_{3,80} = 6,07, P < 0,01^1$
Масса, кг	78,3 97,0 113,7	66,9 75,1 88,2	73,6 97,7 111,9	82,4 95,0 114,2	$F_{3,80} = 3,36, P = 0,02^1$
ИМТ	27,1 32,4 37,6	19,7 21,9 28,8	23,6 30,8 35,2	30,2 33,4 37,4	$F_{3,80} = 7,55, P < 0,01^1$
Z-score ИМТ	1,7 2,7 3,4	-0,3 0,4 2,4	1,0 2,7 3,2	2,6 3,0 3,5	$F_{3,80} = 10,08, P < 0,01^1$
Стадия по Таннеру					$\chi^2_9 = 21,03, P = 0,01^2$
1	0,0 0/13	0,0 0/22	0,0 0/31	0,1 1/18	
2	0,2 2/13	0,1 2/22	0,1 4/31	0,4 8/18	
3	0,4 5/13	0,2 4/22	0,5 15/31	0,2 4/18	
4	0,5 6/13	0,7 16/22	0,4 12/31	0,3 5/18	
5	0,0 0/13	0,0 0/22	0,0 0/31	0,0 0/18	

Примечание. <sup>1</sup> Критерий Краскала – Уоллиса. <sup>2</sup> Критерий хи-квадрат.



Таблица 5. **Результаты иерархического линейного регрессионного анализа [таблица составлена авторами]** / Results of hierarchic linear regression analysis [table compiled by the authors]

	Предиктор	Коэфф. регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
						Нижний	Верхний		
	Модель 1			0,001				0,072	—
Кластеризация:									
1-2	Константа	4,385	4,905	0,371	80,220	0,005	1,2e+6		
	Возраст	-0,307	0,307	0,317	0,736	0,403	1,342		
3-2	Константа	10,568	4,094	0,010	38859,805	12,718	1,19e+8		
	Возраст	-0,649	0,258	<b>0,012</b>	0,522	0,315	0,866		
4-2	Константа	16,435	4,847	<0,001	1,37e+7	1027,058	1,84e+11		
	Возраст	-1,077	0,314	<b>&lt;0,001</b>	0,340	0,184	0,630		
	Модель 2			<0,001				0,126	0,054
Кластеризация:									
1-2	Константа	1,743	5,245	0,740	5,715	1,96e-4	166464,170		
	Возраст	-0,203	0,323	0,529	0,816	0,434	1,537		
	Ожирение — контроль	1,698	0,801	<b>0,034</b>	5,465	1,138	26,249		
3-2	Константа	8,717	4,348	0,045	6103,409	1,215	3,07e+7		
	Возраст	-0,574	0,271	<b>0,034</b>	0,563	0,331	0,959		
	Ожирение — контроль	1,233	0,619	<b>0,046</b>	3,431	1,021	11,537		
4-2	Константа	11,847	5,252	0,024	139701,958	4,732	4,12e+9		
	Возраст	-0,920	0,331	<b>0,006</b>	0,399	0,208	0,763		
	Ожирение — контроль	3,000	1,151	<b>0,009</b>	20,086	2,104	191,738		
	Модель 3			<0,001				0,173	0,047
Кластеризация:									
1-2	Константа	3,445	5,714	0,547	31,354	4,29e-4	2,29e+6		
	Возраст	-0,308	0,352	0,382	0,735	0,369	1,466		
	Ожирение — контроль	-1,862	1,898	0,327	0,155	0,004	6,419		
	Z-score ИМТ	1,218	0,615	<b>0,048</b>	3,382	1,013	11,292		
3-2	Константа	10,434	4,962	0,035	34006,650	2,032	5,69e+8		
	Возраст	-0,685	0,308	<b>0,026</b>	0,504	0,276	0,923		
	Ожирение — контроль	-2,772	1,611	0,085	0,063	0,003	1,472		
	Z-score ИМТ	1,392	0,536	<b>0,009</b>	4,021	1,407	11,495		
4-2	Константа	13,569	5,732	0,018	781646,639	10,322	5,92e+10		
	Возраст	-1,043	0,362	<b>0,004</b>	0,353	0,174	0,716		
	Ожирение — контроль	-1,782	1,990	0,371	0,168	0,003	8,327		
	Z-score ИМТ	1,693	0,605	<b>0,005</b>	5,437	1,661	17,792		

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

ИМТ шансы отнесения обследуемого к первому кластеру возрастали в 3,4 раза ( $p = 0,048$ ), к третьему кластеру — в 4,0 раза ( $p = 0,009$ ) и к четвертому кластеру — в 5,4 раза ( $p = 0,005$ ). Таким образом, возраст подростка и значение z-score ИМТ лучшим образом позволяли осуществить предикцию отнесения подростков к тем или иным кластерам. Взаимосвязь влияния указанных показателей отражена на рис. 4. Представлены графики для среднего значения возраста обследованных, а также для нижней и верхней возрастной границ в диапазоне  $+1/-1$  среднеквадратическое отклонение (SD).

Анализ графика, относящегося к среднему возрасту обследованных детей, свидетельствует о том, что близким к нулю значениям z-score ИМТ (т. е. значениям массы тела, близким к средним возрастным показателям) соответствует максимальная вероятность принадлежности подростка ко второму,

благоприятному, кластеру и минимальная вероятность его принадлежности к неблагоприятным. С ростом значений z-score ИМТ вероятность принадлежности к благоприятному кластеру отчетливо снижается, а вероятность принадлежности к неблагоприятным, особенно к третьему, возрастает. При значениях z-score ИМТ, близким к 2,5, шансы попадания в кластеры 1, 2 и 4 выравниваются, причем вероятность отнесения подростка к первому кластеру, который характеризуется нормальной гипоталамической стимуляцией и усиленной продукцией гонадотропных гормонов, достигает максимума и далее снижается при последующем нарастании z-score ИМТ, уступая место более неблагоприятным вариантам, характеризующимся нарушениями центральной стимуляции выработки андрогенов. Вероятность отнесения подростка к четвертому, самому неблагоприятному кластеру, нарастает почти линейно после

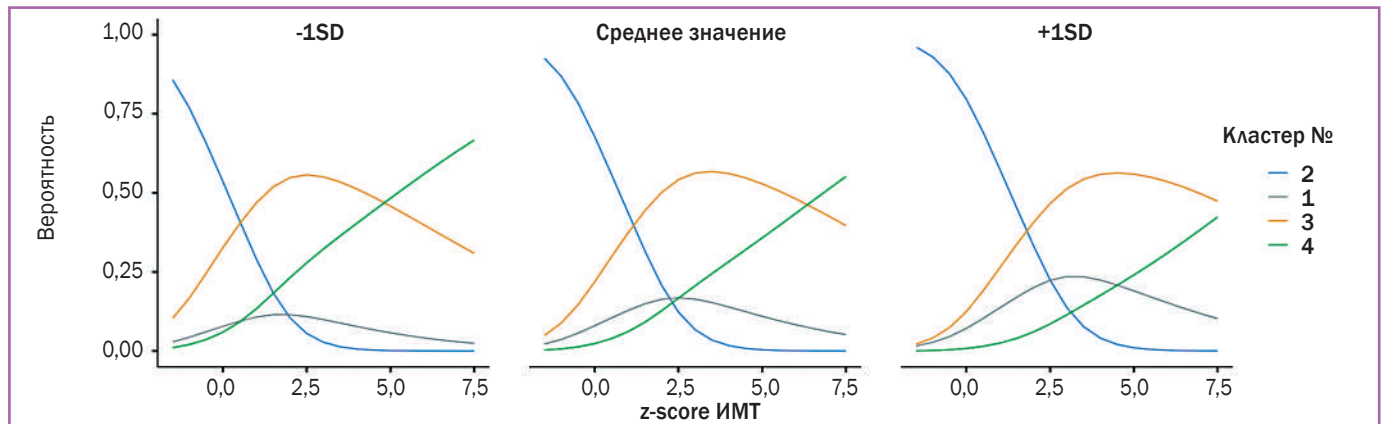


Рис. 4. Графики вероятностей отнесения подростков к определенным кластерам в зависимости от возраста и значений z-score ИМТ [предоставлено авторами] / Cluster affiliation probability diagrams based on body mass index z-score value and age [provided by the authors]

достижения значения z-score ИМТ 2,5. Именно z-score ИМТ выступает в качестве ведущего фактора формирования гетерогенности гормонального профиля обследованных подростков.

Анализ графиков также убеждает, что описанные выше тенденции характерны для детей как младших, так и старших возрастных групп. Возрастная специфика проявляется в том, что у детей более старшего возраста описанные тенденции проявляются при более высоких значениях z-score ИМТ, а у детей младшего возраста, напротив, при более низких. Иными словами, неблагоприятное влияние нарастания z-score ИМТ начинает проявлять себя раньше у подростков младшей возрастной группы.

Изучено влияние отнесения подростка к тому или иному кластеру на показатели полового развития по шкале Таннера. С указанной целью осуществлен иерархический ординальный логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной выступала стадия полового развития по шкале Таннера, а в качестве объясняющих переменных — кластер, к которому был отнесен обследуемый, а также возраст, наличие или отсутствие диагноза «ожирение» и z-score ИМТ (табл. 6).

В первой модели объясняющей переменной служило отнесение подростка к каждому из неблагоприятных кластеров по сравнению с благоприятным вторым. Полученная модель была статистически значимой ( $X^2_3 = 13,8$ ,  $p = 0,003$ ), хотя смогла объяснить лишь 7,5% дисперсии оценки по шкале Таннера ( $R^2 = 0,0754$ ), что соответствует небольшой выраженности эффекта. Шансы более низких оценок по шкале Таннера значимо зависели от отнесения подростка к третьему и четвертому кластерам. Вторая модель была дополнена возрастом как дополнительной объясняющей переменной. Модель также была статистически значимой ( $X^2_4 = 33,7$ ,  $p < 0,001$ ) и смогла объяснить уже 18,4% дисперсии оценок по шкале Таннера ( $R^2 = 0,1838$ ), что соответствует средней выраженности эффекта. Отнесение подростка к четвертому кластеру сохранило свою значимость как предиктора более низкой оценки по шкале полового развития. Возраст также оказался значимым предиктором, в 2,4 раза повышая шансы более высоких значений оценки по шкале Таннера на каждый год жизни подростка ( $p < 0,001$ ).

Третья модель дополнительно учитывала принадлежность подростка к той или иной группе: с ожирением или контрольной. Показатели модели оказались схожими с предыдущей: она также объясняла 18,4% дисперсии оценки по шкале Таннера, что соответствует средней выраженности эффекта ( $R^2 = 0,1843$ ) и не улучшает предикции. Возраст и принадлеж-

ность подростка к четвертому кластеру сохранили свою прогностическую силу, а принадлежность к группе с ожирением по сравнению с контрольной не показывала значимого влияния.

Четвертая модель включала в себя в качестве дополнительной объясняющей переменной значение z-score ИМТ. Данная модель при своей статистической значимости ( $X^2_6 = 34,1$ ,  $p < 0,001$ ) объясняла 18,6% дисперсии оценки по шкале Таннера, что соответствует средней выраженности эффекта ( $R^2 = 0,1858$ ) и существенно не улучшает предикции по сравнению со второй и третьей моделями. При этом дополнительная объясняющая переменная — z-score ИМТ — не вошла в число значимых предикторов оценки стадии полового развития подростка. По-видимому, это связано с тем, что показатель z-score ИМТ уже сыграл свою роль в распределении подростков по кластерам.

Таким образом, значимыми предикторами стадии полового развития, оцененными по шкале Таннера, являются возраст (увеличение шансов более высоких показателей) и отнесение к наиболее неблагоприятному четвертому гормональному кластеру (уменьшение шансов более высоких показателей по шкале Таннера).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было изучение основных гормональных показателей гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением для оценки их возможной гетерогенности. В целом у подростков с ожирением и у подростков контрольной группы выявлены показатели уровня гормонов, укладывающиеся в принятые референтные значения [38]. Сопоставление уровня гормонов в двух группах не выявило статистически значимых различий, исключая плазменный уровень тестостерона (более низкие показатели уровня тестостерона у мальчиков с диагностированным ожирением). Снижение уровня тестостерона на фоне ожирения у мальчиков-подростков отмечалось и другими исследователями [39–41]. При этом следует отметить, что клинические признаки гипогонадизма отсутствовали у обследованных в настоящей работе подростков из обеих групп. Указанное обстоятельство, а также отсутствие значимых различий по концентрации большинства гормонов у мальчиков из двух групп позволило изучить гетерогенность профиля гормонов гонадной оси у всех подростков совместно.

Данная гетерогенность, предполагавшаяся в качестве рабочей гипотезы, была подтверждена в ходе исследования, что было принципиальным результатом. При этом было выявлено

Таблица 6. Результаты иерархического ординального логистического регрессионного анализа [таблица составлена авторами] / Results of hierarchic ordinal regression analysis [table compiled by the authors]

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
					Нижний	Верхний		
Модель 1			0,003				0,0754	-
1-2	-1,0600	0,7060	0,1340	0,3472	0,0839	1,3760		
3-2	-1,2200	0,5790	<b>0,0360</b>	0,2958	0,0894	0,8880		
4-2	-2,4500	0,6940	<b>&lt;0,001</b>	0,0865	0,0208	0,3230		
Модель 2			<b>&lt;0,001</b>				0,1838	0,1084
1-2	-0,7680	0,7550	0,3090	0,4640	0,1033	2,0600		
3-2	-0,4670	0,6390	0,4640	0,6270	0,1722	2,1640		
4-2	-1,6330	0,7360	<b>0,0270</b>	0,1950	0,0439	0,8060		
Возраст, лет	0,8850	0,2160	<b>&lt;0,001</b>	2,4230	1,6164	3,7830		
Модель 3			<b>&lt;0,001</b>				0,1843	0,0005
1-2	-0,8340	0,7860	0,2890	0,4340	0,0901	2,0330		
3-2	-0,5260	0,6670	0,4300	0,5910	0,1534	2,1520		
4-2	-1,7180	0,7880	<b>0,0290</b>	0,1790	0,0362	0,8130		
Возраст, лет	0,8940	0,2180	<b>&lt;0,001</b>	2,4440	1,6243	3,8310		
Ожирение — контроль	0,1740	0,5500	0,7520	1,1900	0,4030	3,5390		
Модель 4			<b>&lt;0,001</b>				0,1858	0,0015
1-2	-0,9140	0,8020	0,2550	0,4010	0,0804	1,9330		
3-2	-0,6110	0,6880	0,3740	0,5430	0,1351	2,0560		
4-2	-1,8540	0,8300	<b>0,0260</b>	0,1570	0,0291	0,7740		
Возраст, лет	0,8940	0,2190	<b>&lt;0,001</b>	2,4450	1,6216	3,8480		
Ожирение — контроль	-0,2030	0,9120	0,8240	0,8160	0,1343	4,9440		
Z-score ИМТ	0,1440	0,2780	0,6040	1,1550	0,6655	2,0140		

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

наличие четырех основных кластеров наблюдений: подростков с благоприятным, условно физиологическим гормональным фоном (средняя концентрация КП, гонадотропинов при высоком уровне тестостерона), а также подростков с тремя неблагоприятными вариантами соотношения гормонов гонадной оси: с повышенным уровнем гонадотропинов при низком уровне тестостерона, с усиленной гипоталамической стимуляцией (высокий уровень КП) при сниженном уровне гонадотропинов и тестостерона, и, наконец, с низкой гипоталамической стимуляцией, низким уровнем гонадотропинов и низким уровнем тестостерона.

Исследование связи вероятности отнесения подростков к тому или иному кластеру выявило, что нарастание z-score ИМТ сопровождается повышением риска формирования неблагоприятных паттернов гормонального фона, причем риск самого неблагоприятного из них, проявляющегося в виде угнетения гипоталамической стимуляции и выработки гонадотропинов, был связан с максимальными значениями z-score ИМТ. Возможность такой последовательности смены гормональных паттернов в зависимости от выраженности избытка массы тела и степени ожирения согласуется с литературными данными. Так, показано, что уровни ЛГ и ФСГ до определенного момента положительно коррелировали со значениями ИМТ [42], в то время как у многих подростков с ожирением определяется снижение этих гонадотропных гормонов [13]. На фоне снижения выработки тестостерона у мальчиков-подростков выявлялось как повышение [29, 41, 43], так и снижение [44, 42] уровня КП. Тенденция к снижению уровня тестостерона в целом характерна

для мужского ожирения и проявляется наиболее отчетливо при его высоких степенях [45, 46].

Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о влиянии возраста обследованных на риск формирования неблагоприятных гормональных паттернов на фоне ожирения. Принципиально важным оказалось то, что риск формирования таких неблагоприятных паттернов был более высоким у подростков младшего возраста, а критические значения ИМТ, влияющие на риск возникновения таких паттернов, приходились на более низкие показатели у более юных подростков. Влияние более раннего возраста возникновения ожирения у детей на повышенный риск нарушений естественного течения пубертата отмечалось и ранее [5].

Иными словами, с возрастом, по мере прогрессирования пубертата, уязвимость подростка к нарушениям гормональной регуляции, вызванным ожирением, может быть не столь сильной, как у детей более младшего возраста.

Результаты исследования свидетельствуют и о том, что выявленные закономерности в равной мере распространяются на подростков с диагностированным ожирением и на подростков из контрольной группы наблюдений. Именно значение z-score ИМТ, а не отнесение обследованного подростка к группе с формально установленным диагнозом «ожирение» или контрольной группе являлось наиболее значимым предиктором риска формирования неблагоприятных паттернов гормонов гонадной оси. Из сказанного следует, что выявленные в работе риски актуальны и применительно к подросткам, имеющим избыток массы тела, но не достиг-



шим ее критических пороговых значений, достаточных для постановки диагноза «ожирение».

В ходе исследования также показано, что принадлежность подростка к неблагоприятному гормональному кластеру (главным образом к четвертому, сопровождающемуся снижением центральной гонадной стимуляции) ассоциирована с риском более низких показателей полового созревания, оцениваемых по шкале Таннера.

Достоинством настоящего исследования, как мы полагаем, является использование современного метода анализа данных, основанного на машинном обучении в форме кластерного анализа. Метод кластеризации, который становится все более популярным в клинических исследованиях, дает возможность непредвзятой классификации изучаемых объектов, основанной на анализе многочисленных признаков с выявлением схожих паттернов.

Однако следует признать и наличие ряда лимитирующих факторов, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Прежде всего, машинное обучение, использованное в настоящем исследовании, является формализованной процедурой, основанной на математическом моделировании, которая не может и не призвана заменить клинический подход в работе с индивидуальным пациентом, а имеет целью выявить лишь наиболее значимые закономерности. Кроме того, на результаты кластеризации существенное влияние оказывает число обследованных, и хотя численность выборки в настоящей работе была достаточной для обеспечения адекватной статистической силы исследования и валидности результатов, включение в исследование большего количества подростков потенциально могло выявить дополнительные закономерности. Необходимо также иметь в виду, что нами были изучены только подростки мужского пола и в достаточно узком возрастном диапазоне, что не позволяет в полной мере экстраполировать результаты и выводы исследования на всех детей с ожирением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения профиля гормонов гонадной оси. Принадлежность к неблагоприятным кластерам ассоциирована с риском задержки темпов полового созревания. Полученная группировка по различной выраженности нарушений в половом развитии является важной терапевтической находкой. Она позволяет за счет оценки широкодоступных параметров осуществлять предикцию возможных отклонений в половом развитии у мальчиков-подростков с ожирением и превенцию, направленную на снижение массы тела, потенциально снижая демографические риски для государства. **ЛВ**

### Вклад авторов:

Концепция статьи — Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И.  
Концепция и дизайн исследования — Никитина И. Л., Кельмансон И. А.  
Написание текста — Вторникова Н. И.  
Сбор и обработка материала — Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю.

Обзор литературы — Вторникова Н. И.

Анализ материала — Кельмансон И. А.

Редактирование — Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Васильева Е. Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи — Никитина И. Л.

### Contribution of authors:

Concept of the article — Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vtornikova N. I.

Study concept and design — Nikitina I. L., Kelmanson I. A.

Text development — Vtornikova N. I.

Collection and processing of material — Kelmanson I. A., Vtornikova N. I., Vasilyeva E. Yu.

Literature review — Vtornikova N. I.

Material analysis — Kelmanson I. A.

Editing — Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vasilyeva E. Yu.  
Approval of the final version of the article — Nikitina I. L.

## Литература/References

1. Никитина И. Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. Лечащий врач. 2018; 1: 31.
2. Nikitina I. L. Obesity in children and adolescents: problem, solutions. Review of Russian and international recommendations. Lechaschi Vrach. 2018; 1: 31. (In Russ.)
3. Nikitina I. L., Vtornikova N. I., Kelmanson I. A. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis. European Journal of Pediatrics. 2024; 4 (183): 1571-1584.
4. Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., и др. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома. Вопросы детской диетологии. 2012; 5 (10): 23-30.
5. Nikitina I. L., Todieva A. M., Karonova T. L., et al. Obesity in children and adolescents: peculiarities of phenotype, association with components of metabolic syndrome. Voprosy detskoi dietologii. 2012; 5 (10): 23-30. (In Russ.)
6. Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И. А. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (6): 20-30.
7. Vtornikova N. I., Nikitina I. L., Kelmanson I. A. Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with exogenous-constitutional form of obesity. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2024; (6): 20-30. (In Russ.)
5. Pereira A., Busch A. S., Solares F., Baier I., Corvalan C., Mericq V. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; 5 (106): 1352-1361.
6. Shalitin S., Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. Hormone Research in Paediatrics. 2021; 2 (95): 120-136.
7. Tomova A. Body Weight and Puberty. Puberty: Physiology and Abnormalities. Kumanov P., Agarwal A. Cham: Springer International Publishing, 2016. P. 95-108.
8. Tomova A., Robeva R., Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 7-8 (28): 859-865.
9. Reinehr T., Roth C. L. Is there a causal relationship between obesity and puberty? The Lancet Child & Adolescent Health. 2019; 1 (30): 44-54.
10. Carrageta D. F., Oliveira P. F., Alves M. G., Monteiro M. P. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. Obes Rev. 2019; 8 (20) 1148-1158.
11. McPherson N. O., Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? Asian J Androl. 2015; 3 (17): 450-458.
12. Ameratunga D., Gebeh A., Amoako A. Obesity and male infertility. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2023; (90): 102393.
13. Hassan M. M., Sarry Eldin A. M., Musa N., El-Wakil K. H., Ali M., Ahmed H. H. Insights into the implication of obesity in hypogonadism among adolescent boys. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022; 12 (35): 1497-1504.
14. Vandewalle S., De Schepper J., Kaufman J. M. Androgens and obesity in male adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015; 3 (22): 230-237.
15. Vandewalle S., Taes Y., Fiers T., Van Helvoirt M., Debode P., Herregods N., Ernst C., Van Caenegem E., Roggen I., Verhelle F., De Schepper J., Kaufman J. M. Sex steroids in relation to sexual and skeletal maturation in obese male adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 8 (99): 2977-2985.
16. Rasouli M. A., Dumesic D. A., Singhal V. Male infertility and obesity. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2024.
17. Genchi V. A., Rossi E., Lauriola C., D'Oria R., Palma G., Borrelli A., Caccioppoli C., Giorgino F., Cignarelli A. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. International Journal of Molecular Sciences. 2022.
18. Freitas R. d. d. V., Nunes M., Tesser R. B., de Oliva S. U. Obesity, sexual maturation and male reproduction. Seven Editora. 2023: 474-490.
19. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I. A., Kiliaan A. J. J. O. r. Adipokines: A gear shift in puberty. 2020; 6 (21): e13005.
20. Argente J., Dunkel L., Kaiser U. B., Latronico A. C., Lomniczi A., Soriano-Guillén L., Tena-Sempere M. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023; 3 (11): 203-216.
21. Zhang L.-D., Li H.-C., Gao M., Wang L., Deng Q., Shi T., He J.-L., Chong T., Wang Z.-M. [Sexual development characteristics and sex hormone levels in obese male adolescents]. Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology. 2013; 5 (19): 434-438.
22. Oyedokun P. A., Akangbe M. A., Akhigbe T. M., Akhigbe R. E. Regulatory Involvement of Kisspeptin in Energy Balance and Reproduction. Cell Biochemistry and Biophysics. 2024.10.1007/s12013-024-01537-w.

23. Mills E. G., Izzi-Engbeaya C., Abbasa A., Comninou A. N., Dhillon W. S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021; 2 (17): 97-113.
24. Navarro V. M. Metabolic regulation of kisspeptin – the link between energy balance and reproduction. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 8 (16): 407-420.
25. Bruno C., Vergani E., Giusti M., Oliva A., Cipolla C., Pitocco D., Mancini A. The "Adipo-Cerebral" Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. *Physiopathological and Nutritional Aspects*. Nutrients. 2021.
26. Hudson A. D., Kauffman A. S. Metabolic actions of kisspeptin signaling: Effects on body weight, energy expenditure, and feeding. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 231: 107974.
27. George J. T., Millar R. P., Anderson R. A. Hypothesis: Kisspeptin Mediates Male Hypogonadism in Obesity and Type 2 Diabetes. *Neuroendocrinology*. 2010; 4 (91): 302-307.
28. Armeni E. Male hypogonadism in overweight and obesity. *Metab Target Organ Damage*. 2023; 2 (3): 9.
29. Sitticharoon C., Mutirangura P., Chinachoti T., Iamaroon A., Triyasunant N., Churintaraphan M., Keadkraichaiwat I., Maikaw P., Sririvichitchai R. Associations of serum kisspeptin levels with metabolic and reproductive parameters in men. *Peptides*. 2021; 135: 170433.
30. Sithinamsuwan K., Mahachoklertwattana P., Wankanit S., Chanprasertyothin S., Pongratanakul S., Khlairet P., Poomthavorn P. Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children. *International Journal of Endocrinology*. 2020; 1 (2020): 8826401.
31. Faul F., Erdfelder E., Lang A. G., Buchner A. G. Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 2 (39): 175-191.
32. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970; 239 (45): 13.
33. Van der Maaten L., Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *Journal of machine learning research*. 2008; 11 (9): 2579-2605.
34. Dalmaijer E. S., Nord C. L., Astle D. E. Statistical power for cluster analysis. *BMC Bioinformatics*. 2022; 1 (23): 205.
35. The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Ellis P. D. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
36. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. Book The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org/> / Editor.
37. JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) [Computer software].
38. Padilla O., Abadie J. Нормальные лабораторные показатели. 2021. URL: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional/ресурсы/нормальные-лабораторные-показатели/нормальные-лабораторные-показатели2021>).
39. Mancini M., Pecori Giraldo F., Andreassi A., Mantellassi G., Salvioni M., Berra C. C., Manfrini R., Banderali G., Folli F. Obesity Is Strongly Associated With Low Testosterone and Reduced Penis Growth During Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 11 (106): 3151-3159.
40. Reinehr T., Kulle A., Barth A., Ackermann J., Lass N., Holterhus P.-M. Sex Hormone Profile in Pubertal Boys With Gynecomastia and Pseudogynecomastia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 4 (105): e1025-e1032.
41. Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Саракаева Л. Р., Плаксина А. О., Байрамов А. А. Современная концепция нейроэндокринной и эпигенетической регуляции старта пубертата и полового развития. трансляционные исследования роли лиганд-рецепторной системы kisspeptina KISS/KISSR. *Трансляционная медицина*. 2020; 5 (7): 62-80. Nikitina I. L., Yukhlina Y. N., Sarakaeva L. R., Plaksina A. A. O., Bayramov A. A. Modern concept of neuroendocrine and epigenetic regulation of pubertal onset and sexual development. translational studies of the role of the kisspeptin ligand-receptor system KISS/KISSR. *Translyatsionnaya meditsina*. 2020; 5 (7): 62-80. (In Russ.)
42. Zhu H. J., Li S. J., Pan H., Li N., Zhang D. X., Wang L. J., Yang H. B., Wu Q., Gong F. Y. The Changes of Serum Leptin and Kisspeptin Levels in Chinese Children and Adolescents in Different Pubertal Stages. *International Journal of Endocrinology*. 2016; 1 (2016): 6790794.
43. Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Васильева Е. Ю., Нагорная И. И. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64 (5): 280-285. Nikitina I. L., Yukhlina Y. N., Vasilieva E. Yu. I. Kisspeptin mechanisms of regulation of sexual development of boys: the potential of diagnostics and therapy in delayed pubertal onset and hypogonadotropic hypogonadism. *Problemy endokrinologii*. 2018; 64 (5): 280-285. (In Russ.)
44. Attia A. M., Montaser B. A., Ellof M. R. M. Study of the role of kisspeptin in constitutional delayed puberty in boys. *Menoufia Medical Journal*. 2020; 3 (33): 998-1002.
45. Decroli E., Aprilia D., Kam A., Rahmadi A. Body mass index and total testosterone level in obese male pre-diabetic patients: correlation with homeostasis model assessment of insulin resistance. *Bali Medical Journal*. 2024; 1 (13): 427-430.
46. Tančić-Gajić M., Vukčević M., Ivočić M., Marina L. V., Arizanović Z., Soldatović I., Stojanović M., Đogo A., Kendereski A., Vujović S. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Low Testosterone Levels in Severely Obese Men. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 1-9.

#### Сведения об авторах:

**Никитина Ирина Леоровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com)

**Кельмансон Игорь Александрович**, д.м.н., профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com)

**Вторникова Наталья Игоревна**, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [vtornikova\\_ni@almazovcentre.ru](mailto:vtornikova_ni@almazovcentre.ru)

**Васильева Елена Юрьевна**, к.м.н., заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [elena-almazlab@yandex.ru](mailto:elena-almazlab@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Irina L. Nikitina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com)

**Igor A. Kelmanson**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com)

**Natalia I. Vtornikova**, Assistant of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; [vtornikova\\_ni@almazovcentre.ru](mailto:vtornikova_ni@almazovcentre.ru)

**Elena Yu. Vasilyeva**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; [elena-almazlab@yandex.ru](mailto:elena-almazlab@yandex.ru)

Поступила/Received 12.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.02.2025

Принята в печать/Accepted 21.02.2025

# Гельминто-протозойные инвазии у детей первого года жизни: возрастные аспекты. Анализ работы 2012-2021 гг.

Р. С. Аракельян<sup>1</sup>✉

В. А. Синьков<sup>2</sup>

Е. А. Стрелова<sup>3</sup>

Д. Г. Абакумова<sup>4</sup>

О. В. Айрумянц<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия, [rudolf\\_astakhan@rambler.ru](mailto:rudolf_astakhan@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

<sup>2</sup> Астраханская клиническая больница, Астрахань, Россия, [doctorsinkov@mail.ru](mailto:doctorsinkov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5310-2981>

<sup>3</sup> Астраханская клиническая больница, Астрахань, Россия, [elena.strelova.1980@mail.ru](mailto:elena.strelova.1980@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0001-4081-7934>

<sup>4</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [dariaabak03@mail.ru](mailto:dariaabak03@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6143-5348>

<sup>5</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [oaajrumanc@gmail.com](mailto:oaajrumanc@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-3856-0014>

## Резюме

**Цель работы.** Изучить и проанализировать эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью детей в возрасте до одного года жизни гельминто-протозойными инвазиями за период с 2012 по 2021 гг.

**Материалы и методы.** За анализируемый период на территории Астраханской области зарегистрировано 27 674 случая паразитарных инвазий у детей в возрасте до 17 лет.

**Результаты.** По нозологическим формам паразитарные инвазии были представлены двумя видами гельминтов (аскариды и острицы) и двумя возбудителями протозоозов (лямблии и амебы). В основном преобладали гельминтозы – 72,7% (112 случаев), в том числе аскаридоз – 1,8% (2 случая) и энтеробиоз – 98,2% (110 случаев). Клинические проявления лямблиоза у детей отмечались в виде жидкого стула до 3-4 раз в день – 100% (39 человек), рвоты после приема пищи – 69,2% (27 человек), повышения температуры до 37,3 °С – 23,1% (9 человек), боли в эпигастральной области при дотрагивании рукой – 89,7% (35 человек) и аллергических высыпаний на коже – 15,4% (6 человек). Амебиаз у детей в возрасте до одного года протекал в виде жалоб родителей на жидкий стул – 100% (3 человека), болезненность при дефекации и снижение аппетита – по 66,7% (2 человека). Также у таких детей отмечался стул со слизью – 33,3% (1 человек). Аскаридоз у детей протекал в виде жалоб на расстройство стула (чередование запоров с поносом), тошноту, боли в околопупочной области – 66,7% (2 человека), а также аллергических проявлений на коже в виде крапивницы – 33,3% (1 ребенок). Кроме того, у одного ребенка родители отмечали стул со слизью. Энтеробиоз клинически проявлялся жалобами на зуд и расчесы в перианальной области – 100% (110 человек), снижение аппетита – 80,9% (89 человек) и рвоту – 15,5% (17 человек).

**Заключение.** Основными возбудителями гельминто-протозойных инвазий у детей в возрасте до одного года являлись лямблиоз, амебиаз, аскаридоз и энтеробиоз. Лидирующее место среди всех паразитарных инвазий у детей данной возрастной группы принадлежит энтеробиозу – 71,4%. В географическом отношении заболеваемость паразитарными инвазиями выше в Астрахани по сравнению с сельскими районами Астраханской области.

**Ключевые слова:** аскаридоз, энтеробиоз, лямблиоз, амебиаз, дети, паразитарные инвазии, гельминтоз, протозооз, боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, жидкий стул

**Для цитирования:** Аракельян Р. С., Синьков В. А., Стрелова Е. А., Абакумова Д. Г., Айрумянц О. В. Гельминто-протозойные инвазии у детей первого года жизни: возрастные аспекты. Анализ работы 2012-2021 гг. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 70-75. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.010>

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



# Helminthiasis-protozoal infestations of children under 1 year of age: age-related aspects. Analysis of the work of 2012-2021

Rudolf S. Arakelyan<sup>1</sup> ✉

Vladimir A. Sinkov<sup>2</sup>

Elena A. Strelova<sup>3</sup>

Darya G. Abakumova<sup>4</sup>

Olga V. Airumyants<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan, Russia, [rudolf\\_astakhan@rambler.ru](mailto:rudolf_astakhan@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

<sup>2</sup> Astrakhan Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, [doctorsinkov@mail.ru](mailto:doctorsinkov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5310-2981>

<sup>3</sup> Astrakhan Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, [elena.strelova.1980@mail.ru](mailto:elena.strelova.1980@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0001-4081-7934>

<sup>4</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [dariaabak03@mail.ru](mailto:dariaabak03@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6143-5348>

<sup>5</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [oajrumanc@gmail.com](mailto:oajrumanc@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-3856-0014>

## Abstract

**Objective.** To study and analyze the epidemiological situation of the incidence of helminth-protozoal infestations in children under the age of 1 year of life for the period from 2012 to 2021.

**Materials and methods.** During the analyzed period, 27674 cases of parasitic infestations in children under the age of 17 were registered in the Astrakhan region.

**Results.** According to nosological forms, parasitic invasions were represented by two representatives of helminthiasis (ascariids and pinworms) and two representatives of protozoa (giardia and amoeba). Helminthiasis mainly prevailed – 72.7% (112 cases), including ascariasis – 1.8% (2 cases) and 98.2% (110 cases) – enterobiosis. Clinical manifestations of giardiasis in children were noted in the form of loose stools up to 3–4 times a day – 100% (39 people), vomiting after meals – 69.2% (27 people), fever up to 37.3 °C – 23.1% (9 people), pain in the epigastric region (when touching with a hand) – 89.7% (35 people), and allergic skin rashes – 15.4% (6 people). Amoebiasis in children under the age of 1 year proceeded in the form of complaints of loose stools (according to parents) – 100% (3 people), soreness during defecation and decreased appetite – 66.7% (2 people). Also, such children had stool with mucus – 33.3% (1 person). Ascariasis in children occurred in the form of complaints of stool disorder (alternation of constipation with diarrhea), nausea, pain in the umbilical region – 66.7% (2 people), as well as allergic skin manifestations in the form of urticaria – 33.3% (1 child). In addition, one child's parents noted a stool with mucus. Enterobiosis was clinically manifested in the form of complaints of itching and scratching in the perianal region – 100% (110 people), decreased appetite – 80.9% (89 people) and vomiting – 15.5% (17 people).

**Conclusion.** The main causative agents of helminth-protozoal invasions in children under the age of 1 year were giardiasis, amoebiasis, ascariasis and enterobiosis. The so-called "leading" place among all parasitic infestations of children of this age group belongs to enterobiosis – 71.4%. Geographically, the incidence of parasitic infestations is higher in Astrakhan than in rural areas of the Astrakhan region.

**Keywords:** ascariasis, enterobiosis, giardiasis, amoebiasis, children, parasitic infestations, helminthiasis, protozoosis, epigastric pain, nausea, vomiting, loose stools

**For citation:** Arakelyan R. S., Sinkov V. A., Strelova E. A., Abakumova D. G., Airumyants O. V. Helminthiasis-protozoal infestations of children under 1 year of age: age-related aspects. Analysis of the work of 2012-2021. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 70-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.010>

**Conflict of interests.** Not declared.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2022 г.) более 4,5 млрд человек в мире заражены паразитами, из которых более 70% приходится на детское население. Только в нашей стране за последние годы число новых выявленных случаев инфекционных и паразитарных заболеваний увеличилось на 5 млн и составило более 34 млн [1, 2]. Почти треть всего населения Европы заражена гельминтами. В России ежегодно официально регистрируется около 2 млн пациентов с гельминто-протозойными инвазиями [3]. Наиболее распространены во всем мире кишечные паразитозы, причем не только среди взрослых, но и среди

детей [4-7]. Несмотря на то, что для ликвидации кишечных паразитозов прилагаются огромные усилия, желаемые результаты пока так и не получены. Исследования российских ученых указывают на прямую зависимость между высокой зараженностью энтеробиозом в детских садах и переуплотнением детских учреждений [8].

Нередко человек сталкивается с кишечными паразитозами с первых дней и затем в течение всей последующей жизни. Наиболее часто и практически повсеместно в детском возрасте диагностируются так называемые про-светные паразитозы – нематодозы энтеробиоз и аскаридоз и протозоозы лямблиоз, конечным местом обитания воз-

будителей которых служат различные отделы пищеварительного тракта [1, 9]. Зараженность данными паразитами достигает максимума у дошкольников, что связано с их возрастными особенностями и состоянием здоровья [10]. А достаточно высокая заболеваемость энтеробиозом детей обусловлена отсутствием факторов приобретенного иммунитета против конкретного возбудителя [11, 12].

Целью данного исследования было изучить и проанализировать эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости детей в возрасте до одного года жизни гельминто-протозойными инвазиями за период с 2012 по 2021 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательская работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского ГМУ и на базе эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области (АО). За анализируемый период на территории АО зарегистрировано 27 674 случая паразитарных инвазий у детей в возрасте до 17 лет. Гельминто-протозойные инвазии регистрировались у детей всех возрастных групп, в том числе на первом году жизни — на долю младенцев пришлось 0,56% (154 случая). Всем обследованным детям диагноз был выставлен на основании копроовоскопического исследования согласно методическим указаниям

МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За анализируемый период на территории АО зарегистрировано 154 случая гельминто-протозойных инвазий у детей в возрастной группе от 5 мес до одного года (рис.).

Согласно вышеприведенному графику ежегодно в среднем регистрировалось по 6,8 случая заболеваний. Исключение составил 2017 г., когда у детей было зарегистрировано максимальное число случаев паразитозов — 59,7% (92 случая).

По нозологическим формам паразитарные инвазии детей данной возрастной группы были представлены двумя

возбудителями гельминтозов (аскариды и острицы) и двумя — протозоозов (лямблии и амёбы). В основном преобладали гельминтозы — 72,7% (112 случаев), в том числе аскаридоз — 1,8% (2 случая) и 98,2% (110 случаев) — энтеробиоз.

Протозоозы в структуре общей заболеваемости детей до одного года составили 27,3% (42 случая), в том числе лямблиоз — 92,9% (39 случаев), амёбиаз — 7,1% (3 случая), табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в основном у детей регистрировались лямблии и острицы, а в редких и единичных случаях — амёба дизентерийная (2014 и 2019 гг.) и аскарида человеческая (2013 и 2019 гг.). Так, в 2013 г. у детей было зарегистрировано 10 случаев паразитарных инвазий, в том числе лямблии — 5, аскарида — 1 и острицы — 4. В 2014 г. зарегистрировано 5 случаев инвазий: лямблии — 2, амёбы — 1, острицы — 2. И в 2019 г. (единственный период, когда у детей были зарегистрированы все изучаемые паразитозы): лямблии — 8, амёбы — 2, аскариды — 1 и острицы — 89.

При изучении паразитарной заболеваемости по месту жительства инвазированных детей выяснилось, что в большинстве случаев они проживали в городской черте — 70,1% (108 человек), в том числе гельминтозы были выявлены у 87,0% (94 человека) — острицы. Протозоозы составили 13,0% (14 человек), в том числе лямблии — 78,6% (11 человек), амёбы — 24,1% (3 человека), табл. 2.

По данным таблицы максимальное число случаев паразитозов было зарегистрировано в 2017 г. и составило 80,6% (87 человек) — все заболевшие дети были инвазированы острицами. В 2021 г. был зарегистрирован всего 1 случай паразитарной инвазии у ребенка 10 месяцев — лямблиоз, а в 2020 г. случаи паразитарных инвазий у детей данной возрастной группы не регистрировались.

Астрахань представлена четырьмя городскими густонаселенными районами, в которых проживает более 600 тыс. человек. В своих наблюдениях мы рассматривали зараженность детей согласно этим районам (табл. 3).

Максимальное число случаев паразитозов было зарегистрировано в Ленинском районе, составив 38,9% (42 случая), в том числе гельминтозы — 78,6% (33 случая) — энтеробиоз, а про-

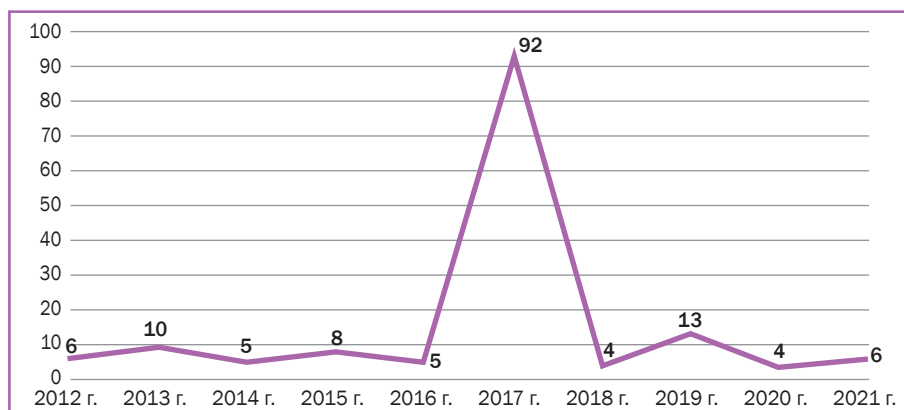


Рис. Число зарегистрированных случаев паразитарных инвазий у детей в возрасте до одного года за 2012-2021 гг. [предоставлено авторами] / The number of reported cases of parasitic infestations in children under the age of 1 year in 2012-2021 [provided by the authors]

Таблица 1. Число зарегистрированных по нозологическим формам гельминто-протозойных инвазий у детей в возрасте до одного года за 2012-2021 гг. [таблица составлена авторами] / The number of protozoal helminth infestations registered by nosological forms in children under 1 year of age in 2012-2021 [table compiled by the authors]

Годы	Возбудители гельминто-протозойных инвазий				
	Лямблии	Амебы	Аскариды	Острицы	Всего
2012	3	–	–	3	6
2013	5	–	1	4	10
2014	2	1	–	2	5
2015	4	–	–	4	8
2016	2	–	–	3	5
2017	3	–	–	89	92
2018	2	–	–	2	4
2019	8	2	1	2	13
2020	3	–	–	1	4
2021	5	–	–	1	6
Всего	39	3	2	110	154

Таблица 2. **Число зарегистрированных по нозологическим формам гельминто-протозойных инвазий у детей в возрасте до одного года, проживавших в Астрахани [таблица составлена авторами] / The number of helminths-protozoal infestations registered by nosological forms in children under the age of 1 who lived in Astrakhan [table compiled by the authors]**

Годы	Возбудители гельминто-протозойных инвазий				
	Лямблии	Амебы	Аскариды	Острицы	Всего
2012	2	–	–	–	2
2013	3	–	–	2	5
2014	2	1	–	–	3
2015	–	–	–	2	2
2016	1	–	–	2	3
2017	–	–	–	87	87
2018	1	–	–	1	2
2019	1	2	–	–	3
2020	–	–	–	–	–
2021	1	–	–	–	1
Всего	11	3	–	94	108

Таблица 3. **Зараженность детей гельминто-протозойными инвазиями по районам Астрахани [таблица составлена авторами] / Infection of children with helminths-protozoal infestations in the districts of Astrakhan [table compiled by the authors]**

Районы	Возбудители гельминто-протозойных инвазий						Всего
	Гельминтозы			Протозоозы			
	Всего	Аскаридоз	Энтеробиоз	Всего	Лямблиоз	Амебиаз	
Ленинский	33	–	33	9	7	2	42
Советский	13	–	13	4	3	1	17
Кировский	27	–	27	1	1	–	28
Трусовский	19	–	19	2	2	–	21
Всего	92	–	92	16	13	3	108

Таблица 4. **Клинические проявления паразитарных инвазий у детей [таблица составлена авторами] / Clinical manifestations in children with parasitic infestations [table compiled by the authors]**

Клинические проявления	Возбудители гельминто-протозойных инвазий				
	Лямблии	Амебы	Аскариды	Острицы	Всего
Жидкий стул	39	3	–	–	42
Расстройство стула	–	–	2	–	2
Тошнота	–	–	2	–	2
Рвота	27	–	–	17	44
Повышение температуры	9	–	–	–	9
Боль в эпигастальной области	35	–	–	–	35
Боль около пупка	–	–	2	–	2
Аллергические высыпания на коже	6	–	1	–	7
Болезненность при дефекации	–	2	–	–	2
Снижение аппетита	–	2	–	89	91
Стул со слизью	–	1	1	–	2
Зуд в перианальной области	–	–	–	110	110
Расчесы в перианальной области	–	–	–	110	110
Неустойчивый стул	–	–	–	47	47

тозоозы – 21,4% (9 случаев): лямблиоз – 7 и амебиаз – 2.

Почти в два раза меньше пораженных отмечалось в Кировском районе Астрахани – 26,0% (28 случаев), из которых гельминтозы составили 96,4% (27 случаев) и были представлены энтеробиозом, а протозоозы в одном случае – лямблиозом.

Зараженность паразитарными инвазиями в Трусовском районе составила 19,4% (21 случай), в том числе гельминтозы – 90,5% (19 случаев) – энтеробиоз, протозоозы – 9,5% (2 случая) – лямблиоз.

Самое минимальное число случаев паразитарных инвазий отмечалось в Советском районе – 15,7% (17 случаев): гельминтозы (энтеробиоз) – 78,6% (33 случая), протозоозы – 21,4% (9), из которых лямблиоз – 7 и амебиаз – 2 случая.

Пораженность в сельских районах Астраханской области составила 29,9% (46 человек), из которых гельминтозы – 43,5% (20 человек): аскаридоз – 2 человека и энтеробиоз – 18 человек; протозоозы – 56,5% (26 человек) – лямблиоз.

Случаи паразитарных инвазий регистрировались практически во всех районах Астраханской области, кроме Енотаевского, Лиманского и Приволжского. А сами паразитозы были представлены тремя нозологическими формами: аскаридозом, энтеробиозом и лямблиозом. Клинически гельминто-протозойные инвазии проявлялись различными симптомами и жалобами (со слов родителей), табл. 4.

Клинические проявления лямблиоза у детей отмечались в виде жидкого стула до 3–4 раз в день – 100% (39 человек), рвоты после приема пищи – 69,2% (27 человек), повышения температуры до 37,3 °С – 23,1% (9 человек), боли в эпигастальной области (при дотрагивании рукой) – 89,7% (35 человек) и аллергических высыпаний на коже – 15,4% (6 человек).

Амебиаз у детей в возрасте до одного года протекал в виде жалоб на жидкий стул (со слов родителей) – 100% (3 человека), болезненности при дефекации и снижения аппетита – по 66,7% (2 человека). Также у таких детей отмечался стул со слизью – 33,3% (1 человек).

Аскаридоз у детей протекал в виде жалоб на расстройство стула (чередова-



ние запоров с поносом), тошноту, боли в околопупочной области — 66,7% (2 человека), а также аллергических проявлений на коже в виде крапивницы — 33,3% (1 ребенок). Кроме того, у одного ребенка родители отмечали стул со слизью.

Энтеробиоз клинически проявлялся жалобами на зуд и расчесы в перианальной области — 100% (110 человек), снижение аппетита — 80,9% (89 человек) и рвоту — 15,5% (17 человек).

После появления описанных выше жалоб и симптомов родители обращались за медицинской помощью к участковым педиатрам, после чего всем детям с подозрением на паразитарную инвазию было проведено лабораторное исследование биоматериала (кал) на яйца гельминтов и цисты патогенных кишечных простейших — 28,6% (44 человека) и соскоб с перианальной области (метод липкой ленты) — 110 человек. Во всех случаях предварительный диагноз был подтвержден.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблемой заболеваемости детей гельминто-протозойными инвазиями занимался ряд отечественных авторов. Так, В. Е. Одинцева и В. А. Александрова, изучавшие заболеваемость детей паразитарными инвазиями в Санкт-Петербурге, пришли к выводу, что для детей с паразитарной инвазией наиболее характерными клиническими проявлениями являются жалобы на тошноту и боли в околопупочной области, что отмечалось и в наших наблюдениях (аскаридоз) [2].

Другой автор (Л. А. Линовичкая с коллегами) в период с 2016 по 2017 гг. собрала и проанализировала данные эпидемиологической обстановки по наличию возбудителей инвазий паразитарной этиологии среди взрослых и детей на территориях Московской и Рязанской областей. В результате проведенного исследования оказалось, что наиболее распространенным паразитозом среди детей и взрослых является аскаридоз — 2950 случаев (в наших наблюдениях самым распространенным был энтеробиоз) [13].

Е. А. Кочергина и соавт. также указывают, что наиболее часто паразитарные инвазии в Перми регистрируются у детей до 7 лет, т. к. в этот период жизни дети впервые поступают в организован-

ные коллективы, знакомятся с миром посредством принципа «попробовать на вкус» и имеют низкие санитарные навыки [12].

## ВЫВОДЫ

1. Основными возбудителями гельминто-протозойных инвазий у детей в возрасте до одного года являлись лямблиоз, амебиаз, аскаридоз и энтеробиоз.

2. Лидирующее место среди всех паразитарных инвазий у детей данной возрастной группы принадлежит энтеробиозу — 71,4%.

3. В географическом отношении заболеваемость паразитарными инвазиями выше в Астрахани по сравнению с сельскими районами Астраханской области. **ЛВ**

**Соблюдение этических стандартов.** Проведенное исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов, так как вся работа проводилась с документами, а не с самими пациентами.

**Compliance with ethical standards.** The study does not require the submission of a biomedical ethics committee opinion or other documents, as all work was done with documents and not with the patients themselves.

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Аракельян Р. С.  
Концепция и дизайн исследования — Аракельян Р. С.

Написание текста — Аракельян Р. С.  
Сбор и обработка материала — Аракельян Р. С., Синьков В. А., Стрелова Е. А., Абакумова Д. Г., Айрумянц О. В.

Обзор литературы — Аракельян Р. С.  
Анализ материала — Аракельян Р. С.  
Редактирование — Аракельян Р. С.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Аракельян Р. С.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Arakelyan R. S.  
Study concept and design — Arakelyan R. S.  
Text development — Arakelyan R. S.  
Collection and processing of material — Arakelyan R. S., Sinkov V. A., Strelova E. A., Abakumova D. G., Ayrumyants O. V.  
Literature review — Arakelyan R. S.  
Material analysis — Arakelyan R. S.  
Editing — Arakelyan R. S.  
Approval of the final version of the article — Arakelyan R. S.

## Литература/References

1. Файзуллина Р. М., Санникова А. В., Гафурова Р. Р. Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями. РМЖ. 2020; 28 (2): 24–27.  
*Fayzullina R. M., Sannikova A. V., Gafurova R. R. Parasitosis as a comorbid condition in children with allergic diseases. RMZh. 2020; 28 (2): 24–27. (In Russ.)*
2. Одинцева В. Е., Александрова В. А. Современные особенности клинических проявлений, методов диагностики и лечения гельминтоз-протозойных инвазий у детей. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. 2010; 2 (1): 42–49.  
*Odintseva V. E., Alexandrova V. A. Modern features of clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment of helminthic protozoal infestations in children. Vestnik Sankt-Peterburgskoi medicinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya. 2010; 2 (1): 42–49. (In Russ.)*
3. Еришова И. Б., Монашова М. Г., Лохматова И. А., Петренко О. В., Темирбек Т. И. Аллергические проявления при гельминто-паразитозах у детей. Современная медицина: актуальные вопросы. 2015; 48–49: 35–40.  
*Ershova I. B., Monashova M. G., Lokhmatova I. A., Petrenko O. V., Temirbek T. I. Allergic manifestations in helminth parasitosis in children. Sovremennaya meditsina: aktualnye voprosy. 2015; 48–49: 35–40. (In Russ.)*
4. Ниязматов Б. И., Атабеков Н. С., Абдиев Т. А., Шомгунова Т. Ш. Проблема гельминтозов в Узбекистане. Проблемы биологии и медицины. 2004; 1 (33): 11–12.  
*Niyazmatov B. I., Atabekov N. S., Abdiev T. A., Shomgunova T. S. The problem of helminthiasis in Uzbekistan. Problemy biologii i meditsiny. 2004; 1 (33): 11–12. (In Russ.)*
5. Куропатенко М. В., Базушкина Н. А., Шамнина Л. А., Бандурина Т. Ю. Распространенность паразитозов у детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Российский педиатрический журнал. 2005; 4: 26–29.  
*Kuropatenko M. V., Bazushkina N. A., Shammina L. A., Bandurina T. Yu. The prevalence of parasitosis in children suffering from allergic diseases. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. 2005; 4: 26–29. (In Russ.)*
6. Такмолаев А. К. Гельминтозы человека: клинико-патогенетические особенности, современное состояние диагностики и лечения. Лечащий Врач. 2007; 9: 42–45.  
*Takmolaev A. K. Human helminthiasis: clinical and pathogenetic features, current state of diagnosis and treatment. Lechaschi Vrach. 2007; 9: 42–45. (In Russ.)*

7. Акбарова Г. Х., Касимов Д. С., Хашимова З. М., Халилов О. Н., Худайбердиева Х. Т. Стандартизация клинических симптомов кишечных паразитозов у детей и подростков. *Re-Health Journal*. 2020; 2 (6): 46-50.  
*Akbarova G. H., Kasimov D. S., Hashimova Z. M., Khalilov O. N., Khudaiberdieva H. T.* Standardization of clinical symptoms of intestinal parasitosis in children and adolescents. *Re-Health Journal*. 2020; 2 (6): 46-50. (In Russ.)
8. Мирополюская Н. Ю. Влияние кишечных паразитозов на соматическое состояние здоровья детей. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015; 29 (29): 101-104.  
*Miropolskaya N. Yu.* The effect of intestinal parasitoses on the somatic state of children's health. *Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*. 2015; 29 (29): 101-104. (In Russ.)
9. Куропатенко М. В., Кудрявцев И. В., Азамова З. Ш., Платонова Н. Б., Нишева Е. С. Влияние паразитарных инвазий на результаты иммунофенотипирования клеток крови здоровых детей и детей с аллергическими заболеваниями. *Российский иммунологический журнал*. 2014; т. 8, 3 (17): 818-822.  
*Kuropatenko M. V., Kudryavtsev I. V., Azamova Z. Sh., Platonova N. B., Nisheva E. S.* The effect of parasitic invasions on the results of immunophenotyping of blood cells in healthy children and children with allergic diseases. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2014; vol. 8, 3 (17): 818-822. (In Russ.)
10. Ковалёва О. В., Литяева Л. А. Особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями. *Детские инфекции*. 2021; т. 20, 2 (75): 44-48.  
*Kovaleva O. V., Lityaeva L. A.* Features of the intestinal microbiota in children with parasitic invasions. *Detskie infektsii*. 2021; vol. 20, 2 (75): 44-48. (In Russ.)
11. Лысенко А. Я., Владимова М. Г., Кондрашин А. В., Майори Дж. Клиническая паразитология: руководство. Женева: ВОЗ, 2002. 752 с.  
*Lysenko A. Ya., Vladimova M. G., Kondrashin A. B., Majori J.* Clinical parasitology: a guide. Geneva: WHO, 2002. 752 p. (In Russ.)
12. Кочергина Е. А., Проскуринова Ю. Н., Гушин М. О. Возрастные аспекты паразитарной заболеваемости детского населения города Перми. *Пермский медицинский журнал*. 2021; 38 (4): 142-149.  
*Kochergina E. A., Proskurina Yu. N., Gushchin M. O.* Age-related aspects of parasitic morbidity in the children's population of Perm. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2021; 38 (4): 142-149. (In Russ.)
13. Линовицкая А. А., Сайтханов Э. О., Концевая С. Ю. Особенности эпидемиологии распространения гельминтозных инвазий

среди взрослых и детей на территориях Московской и Рязанской областей. *Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева*. 2019; 2 (42): 140-144.  
*Linovitskaya A. A., Saitkhanov E. O., Konsevaya S. Yu.* Features of the epidemiology of the spread of helminthic infestations among adults and children in the territories of the Moscow and Ryazan regions. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo agrotekhnologicheskogo universiteta im. P. A. Kostycheva*. 2019; 2 (42): 140-144. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Аракелян Рудольф Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; врач-паразитолог высшей квалификационной категории, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области»; Россия, 414057, Астрахань, ул. Н. Островского, 122/89; [rudolf\\_astra@rambler.ru](mailto:rudolf_astra@rambler.ru)

**Синьков Владимир Александрович**, заведующий отделением функциональной диагностики, врач функциональной диагностики, «Астраханская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 414000, Астрахань, ул. Анатолия Сергеева, 13; [doctorsinkov@mail.ru](mailto:doctorsinkov@mail.ru)

**Стрелова Елена Алексеевна**, врач ультразвуковой диагностики, «Астраханская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 414000, Астрахань, ул. Анатолия Сергеева, 13; [elena.strelova.1980@mail.ru](mailto:elena.strelova.1980@mail.ru)

**Абакумова Дарья Геннадьевна**, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [dariaabak03@mail.ru](mailto:dariaabak03@mail.ru)

**Айрумянц Ольга Викторовна**, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [ojrumanc@gmail.com](mailto:ojrumanc@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Rudolf S. Arakelyan**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [parasitologist@highestqualificationcategory.com](mailto:parasitologist@highestqualificationcategory.com), of the highest qualification category, Federal Budgetary Healthcare Institution Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region; 122/89 N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414057, Russia; [rudolf\\_astra@rambler.ru](mailto:rudolf_astra@rambler.ru)

**Vladimir A. Sinkov**, Head of the Department of Functional Diagnostics, Doctor of functional diagnostics, Astrakhan Clinical Hospital of the Federal State Budgetary Healthcare Institution Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 13 Anatoly Sergeev str., Astrakhan, 414000, Russia; [doctorsinkov@mail.ru](mailto:doctorsinkov@mail.ru)

**Elena A. Strelova**, Doctor of ultrasound diagnostics, Astrakhan Clinical Hospital of the Federal State Budgetary Healthcare Institution Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 13 Anatoly Sergeev str., Astrakhan, 414000, Russia; [elena.strelova.1980@mail.ru](mailto:elena.strelova.1980@mail.ru)

**Darya G. Abakumova**, 4th year student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [dariaabak03@mail.ru](mailto:dariaabak03@mail.ru)

**Olga V. Airumyants**, 4th year student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [ojrumanc@gmail.com](mailto:ojrumanc@gmail.com)

Поступила/Received 12.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 23.12.2024

Принята в печать/Accepted 26.12.2024

# Нестероидные противовоспалительные средства в периоперационном периоде хирургии катаракты

И. А. Левашов<sup>1</sup> ✉

Д. Б. Городецкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва, Россия, [levashov.ilia@osp.ru](mailto:levashov.ilia@osp.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, [dbgdoc@mail.ru](mailto:dbgdoc@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-9821-9533>

## Резюме

**Введение.** Медикаментозное сопровождение хирургии катаракты является ее неотъемлемой частью. Стандартная схема локальной терапии включает в себя антибиотик, глюкокортикостероид и нестероидный противовоспалительный препарат. Каждый из множества нестероидных противовоспалительных препаратов обладает уникальными фармакологическими особенностями, что обуславливает актуальность информации о выборе препарата из этой группы в медикаментозном сопровождении хирургии катаракты.

**Цель работы.** Целью данного исследования было сформировать актуальное представление о нестероидных противовоспалительных препаратах в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты. Исследование проведено в формате повествовательного обзора. Разнообразие топических нестероидных противовоспалительных препаратов, используемых в офтальмологии, представлено диклофенаком, кеторолаком, бромфенаком, индометацином и непафенаком. Отличия в химической структуре препаратов обуславливают особенности их фармакодинамики и фармакокинетики. В литературе накопилась большая доказательная база в виде результатов рандомизированных исследований с контрольной группой и экспериментальных работ, свидетельствующих о положительных противовоспалительных свойствах нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в периоперационном периоде хирургии катаракты.

**Заключение.** Представленные исследования демонстрируют, что непафенак проявляет выразительные фармакодинамические свойства по проникновению в переднюю камеру глаза, а также оказывает противовоспалительный эффект в заднем сегменте глаза на фоне местного применения, что обуславливает широкий терапевтический потенциал Апфекто. Апфекто – доступный генерический непафенак, произведенный по международным стандартам качества.

**Ключевые слова:** катаракта, хирургическое лечение, нестероидные противовоспалительные препараты

**Для цитирования:** Левашов И. А., Городецкий Д. Б. Нестероидные противовоспалительные средства в периоперационном периоде хирургии катаракты. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 76-79. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.011>

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

## Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative period of cataract surgery

Ilia A. Levashov<sup>1</sup> ✉

Dmitriy B. Gorodetskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation, Moscow, Russia, [levashov.ilia@osp.ru](mailto:levashov.ilia@osp.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [dbgdoc@mail.ru](mailto:dbgdoc@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-9821-9533>

## Abstract

**Background.** Medication support of cataract surgery is an integral part of it. The standard regimen of local therapy includes an antibiotic, a glucocorticosteroid, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Each of the many nonsteroidal anti-inflammatory drugs has unique pharmacological properties, which determines the relevance of information on the choice of a drug from this group in the drug support of cataract surgery.



**Objective.** The purpose of this study is to form an up-to-date understanding of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the drug support of the perioperative period of cataract surgery. The study was conducted in the format of a narrative review. The variety of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in ophthalmology is represented by diclofenac, ketorolac, bromfenac, indomethacin, and nepafenac. Differences in the chemical structure of the drugs determine the features of their pharmacodynamics and pharmacokinetics. A significant amount of evidence has accumulated in the literature in the form of results of randomized studies with a control group and experimental works indicating positive anti-inflammatory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in the perioperative period of cataract surgery.

**Conclusion.** The presented studies demonstrate that nepafenac exhibits significant pharmacodynamic properties for penetration into the anterior chamber of the eye, and also has an anti-inflammatory effect in the posterior segment of the eye against the background of local application, which determines the unique therapeutic potential of Apfecto. Apfecto is a cost-effective generic nepafenac produced with international quality standards.

**Keywords:** cataract, surgical treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

**For citation:** Levashov I. A., Gorodetskiy D. B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative period of cataract surgery. Lechaschi Vrach. 2025; 4 (28): 76-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.011>

**Conflict of interests.** Not declared.

Современные технологии хирургии катаракты позволяют проводить малотравматичные операции с коротким сроком реабилитации и минимальным количеством жалоб у пациентов [1]. Однако метод ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы, являющийся золотым стандартом лечения катаракты, не способен полностью исключить возникновение послеоперационных воспалительных реакций, являющихся следствием хирургической травмы, а также обладает собственными эффектами, индуцирующими воспаление. Эти особенности обуславливают возникновение негативных субъективных ощущений у пациентов в послеоперационном периоде. Для борьбы с этими эффектами на протяжении всего периоперационного периода применяется медикаментозное сопровождение хирургии катаракты.

Стандартная схема локальной терапии пациентов, оперируемых по поводу катаракты, включает в себя антибиотик, глюкокортикостероид (ГКС) и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). При этом инстилляцией НПВП рекомендованы как на этапе предоперационной подготовки к ФЭК, так и в послеоперационном периоде.

Каждый из множества НПВП обладает уникальными фармакологическими особенностями, что обуславливает актуальность информации о выборе препарата из этой группы в медикаментозном сопровождении хирургии катаракты.

Целью данного исследования было сформировать актуальное представле-

ние о НПВП в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в формате повествовательного обзора. Публикации были отобраны через поисковые научные системы (Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) на английском и русском языках с использованием основных ключевых слов «нестероидные противовоспалительные средства» (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), «НПВП» (NSAID) и «хирургия катаракты» (cataract surgery), помимо вспомогательных ключевых слов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

История использования НПВП в офтальмологии насчитывает более 35 лет: в 1987 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило флурбипрофен для лечения воспалительных заболеваний глаз [4]. Первые НПВП достаточно часто вызывали кератопатию, а их побочные эффекты усугублялись использованием консервантов и дженериков. Однако с тех пор НПВП стали гораздо более эффективными и безопасными, чем их предшественники. Растущий объем научных данных свидетельствует о том, что НПВП являются эффективным медикаментозным средством уменьшения послеоперационного воспаления, профилактики миоза и поддержания мидриаза, а также профилактики и лечения кистозного

макулярного отека (КМО), связанного с хирургией катаракты.

Несмотря на химическую гетерогенность фармакодинамика всех НПВП опосредована снижением синтеза простагландинов (ПГ) путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 или ЦОГ-2), что препятствует превращению арахидоновой кислоты в ПГ. ПГ играют одну из ключевых ролей в воспалении глаза — их действие может приводить к накоплению лейкоцитов, а эффект на кровеносные сосуды может обуславливать экссудативные реакции на глазной поверхности и во влаге передней камеры, эритему и гиперемию [5]. ПГ участвуют в плохо изученном патогенезе КМО. В ряде исследований также предполагалось, что ПГ Е2 может приводить к повышению внутриглазного давления (ВГД) [6]. Немаловажно их влияние на гладкую мускулатуру радужной оболочки, проявляющееся в виде ее сокращения (миоза).

НПВП могут применяться как системно, так и топически — в виде глазных капель — и даже путем введения в переднюю камеру глаза (кетороллак, 0,3%), однако средств, доступных для такого способа введения, на настоящий момент в РФ нет. С учетом практически полного отсутствия многочисленных системных побочных эффектов НПВП на фоне локального применения этой группы препаратов наиболее целесообразным в офтальмологии является использование именно глазных капель с НПВП.

В литературе накопилась значительная доказательная база в виде результатов рандомизированных проспективных исследований с контрольной группой, свидетельствующих о поло-

жительных противовоспалительных свойствах НПВП, применяемых после хирургии катаракты. Это проявляется в виде стабилизации гематофтальмического барьера, что объективно зафиксировано с помощью биомикроскопии и флюорофотометрии влаги передней камеры глаза [7]. В ряде работ даже был продемонстрирован эффект применения НПВП на зрительную реабилитацию в виде измеряемой остроты зрения после хирургии катаракты или вмешательств на сетчатке [7].

Хорошо изучены эффекты НПВП на поддержание медикаментозного миоза, необходимого для проведения безопасной и контролируемой ФЭК [6, 8]. Фармакологическая стратегия особенно важна при фемтосекундном лазерном сопровождении ФЭК и может снизить выраженность лазер-индуцированного миоза [9].

Вероятно, одним из наиболее важных эффектов НПВП в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты является профилактика и лечение КМО [5, 10, 11]. Данное осложнение относится к поздним послеоперационным и встречается в 0,1-3,5% случаев, в том числе при хирургии осложненной катаракты. При этом немаловажную роль в патогенезе КМО играют именно ПГ. Целый ряд рандомизированных исследований с контрольной группой показал эффективность НПВП в профилактике КМО [10]. В одной из наиболее показательных работ было продемонстрировано, что даже рутинная ФЭК без особенностей и осложнений может приводить к субклиническим изменениям в макулярной зоне по типу КМО в том случае, если в качестве компонента медикаментозного сопровождения не использовался НПВП – статистически значимое увеличение толщины макулярной зоны по данным оптической когерентной томографии на 17,1 мкм через 1 мес после операции наблюдалось в контрольной группе (без НПВП), в то время как на фоне применения непафенака (0,1%) или кеторолака (0,5%) таких изменений не отмечалось [12].

Местное назначение НПВП и ГКС после хирургического лечения катаракты обеспечивает эффективное купирование неинфекционного воспалительного процесса. Считается, что ГКС и НПВП в равной степени эффективны в отношении воспаления [1]. Однако с точки зрения

частоты возникновения нежелательных эффектов НПВП в отличие от ГКС имеют ряд преимуществ. В частности, они не влияют на уровень ВГД и предпочтительны у больных с высоким риском подъема ВГД, эффективны при воспалении, вызванном *Herpes simplex*, а также предпочтительнее в применении у пациентов, для которых характерно замедление репаративных процессов [1].

НПВП могут потенцировать эффект гипотензивных средств, применяемых при лечении глаукомы, – аналогов ПГ или бета-блокаторов, в чем также состоит их безусловное преимущество перед стероидными противовоспалительными средствами, одним из основных побочных эффектов которых является офтальмогипертензия [6, 13].

Разнообразие топических НПВП, используемых в офтальмологии, представлено следующими действующими веществами: диклофенак (0,1%), кеторолак (0,4-0,5%), бромфенак (0,09%), индометацин (0,1%) и непафенак (0,1%). Эти вещества, принадлежащие к разным химическим группам, имеют сходную фармакодинамику, заключающуюся в ингибировании ЦОГ, в том числе ЦОГ-2, задействованной в патогенезе воспаления. Однако отличия в химической структуре препаратов обуславливают особенности их фармакокинетики.

Диклофенак в своей стандартной форме фенилуксусной кислоты обладает сравнительно низкой растворимостью в воде, поэтому обычно используется в форме натриевой соли для повышения растворимости. При физиологическом pH глаза диклофенак имеет ограниченную способность к проникновению через роговицу, поэтому для улучшения его доставки к месту воздействия препарат необходимо буферизовать до более низкого pH (6,0). Однако снижение pH раствора может привести к выпадению осадка, что требует использования стабилизаторов.

Кеторолак доступен в форме трометаминной соли, которая обладает лучшей растворимостью в воде по сравнению с исходной молекулой. Однако данное соединение кеторолака вызывает сильное раздражение поверхности глаза, поэтому рекомендуется использование более низких концентраций (0,4%) для уменьшения данного побочного эффекта. Снижение pH раствора улучшает проникновение через роговицу, поэтому препарат готовится в фосфатном буфере,

который снижает pH до 4,5. Поскольку кеторолак является крайне нестабильной молекулой, которая демонстрирует улучшенную стабильность при более высоком pH (6,5-8,5), существует достаточно тонкий баланс между эффективностью и проникновением препарата. Использование бензалкония хлорида или аналогичных консервантов (за исключением тимеросала) также повышает проникновение через роговицу, но может сопровождаться усилением раздражения поверхности глаза.

Молекула бромфенака была модифицирована для повышения ее липофильности с целью улучшения проникновения через роговицу, увеличения продолжительности действия и усиления ингибирования ЦОГ-2. Было установлено, что бромфенак обладает хорошей офтальмологической проникающей способностью при незначительных системных реакциях после местного применения.

Непафенак, в свою очередь, является пролекарством, которое быстрее любых аналогов поступает во влагу передней камеры глаза. В сравнении с диклофенаком скорость проникновения непафенака через роговицу в 6 раз выше *in vitro*. Исследователи сделали вывод, что характеристики проницаемости роговицы у непафенака превосходят характеристики кеторолака трометамин, диклофенака натрия и бромфенака натрия [14]. После проникновения в водянистую влагу молекула дезаминируется внутриглазными гидролазами до амфенака, мощного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2.  $C_{\max}$  непафенака в среднем в водянистой влаге достигается через 1 час. При этом системные эффекты препарата выражены незначительно: при трехкратном ежедневном закапывании в оба глаза в плазме крови выявлены низкие измеряемые концентрации непафенака и амфенака через 2 и 3 часа соответственно.  $C_{\max}$  непафенака в плазме крови после местного применения составляет  $0,310 \pm 0,104$  нг [5].

Исследование D. A. Gamache (2000) предполагало оценку противовоспалительного эффекта непафенака (0,1%) по сравнению с диклофенаком (0,1%). В эксперименте автор показал значительное снижение продукции ПГ (до 95%) при инстилляции непафенака (0,1%) [15].

Эксперимент M. A. Karin с соавт., заверченный в 2003 г., также продемонстрировал более выраженный эффект непафенака (0,1%) по сравнению

с диклофенаком (0,1%), дексаметазоном (0,1%) и кеторолаком (0,5%) [16]. Местное применение непafenака (0,5%) при митоген-индуцированном повреждении сетчатки у кроликов приводило к уменьшению отека сетчатки (на 65%) и ингибированию разрушения гематоретинального барьера (62%). В последующем исследовании непafenак (0,5%) в значительной мере (46%) ингибировал разрушение гематоретинального барьера, что сопровождалось почти полным подавлением синтеза ПГ E2 (96%). Ни диклофенак, ни кеторолак не подавляли накопление данных маркеров воспаления в стекловидном теле при параллельном тестировании.

S. S. Lane с соавт. в 2007 г. провел оценку противовоспалительной эффективности непafenака (0,5%) среди пациентов после хирургии катаракты при осмотре на 1-й, 3-й, 7-й и 14-й дни после операции. Практически все (90% случаев) имели клиническое выздоровление уже на 14-е сутки в отличие от групп плацебо (около 30%) [17].

В феврале 2025 г. на фармацевтическом рынке РФ стал доступен Апфекто – генерический препарат, произведенный в соответствии с международными стандартами качества, что расширит возможности более широкого применения непafenака в практике офтальмологов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе накопилась значительная доказательная база в виде результатов рандомизированных проспективных исследований с контрольной группой и экспериментальных работ, свидетельствующих о положительных противовоспалительных свойствах нестероидных противовоспалительных средств, применяемых в периоперационном периоде хирургии катаракты. Представленные исследования демонстрируют, что непafenак проявляет выразительные фармакодинамические свойства по проникновению в переднюю камеру глаза, а также оказывает противовоспалительный эффект в заднем сегменте глаза на фоне местного применения, что обуславливает его широкий терапевтический потенциал. **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. *Malyugin B. E., Shpak A. A., Morozova T. A.* Pharmacologic support of modern cataract surgery. 27 p. (In Russ.)
2. *Stein J. D.* Serious adverse events after cataract surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012; 23 (3): 219-225.
3. *Gaskin G. L., et al.* Predictive Modeling of Risk Factors and Complications of Cataract Surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26 (4): 328-337.
4. *Nowak J. Z.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in ophthalmology: pharmacological and clinical characteristics. *Mil. Pharm. Med.* 2012; 4: 33-50.
5. *Hoffman R. S., et al.* Cataract surgery and non-steroidal antiinflammatory drugs. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016; 42 (9): 1368-1379.
6. *Kim S. J., Flach A. J., Jampol L. M.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55 (2): 108-133.
7. *Hirneß C., et al.* Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243 (8): 768-773.
8. *Srinivasan R., Madhavaranga.* Topical ketorolac tromethamine 0.5% versus diclofenac sodium 0.1% to inhibit miosis during cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002; 28 (3): 517-520.
9. *Малюгин Б. Э., Анисимова Н. С., Соболев Н. П.* Особенности диафрагмальной функции радужки при фемтосекундном лазерном сопровождении факоэмульсификации на фоне применения различных нестероидных противовоспалительных средств. *Офтальмохирургия.* 2018; 1: 6-12. *Malyugin B. E., Anisimova N. S., Sobolev N. P.* Features of diaphragmatic iris function at femtosecond laser support of phacoemulsification against the background of application of various non-steroidal anti-inflammatory agents. *Oftalmokhirurgiya.* 2018; 1: 6-12. (In Russ.)
10. *Kim S. J., et al.* Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery. *Ophthalmology.* 2015; 122 (11): 2159-2168.
11. *Иошин И. Э., Толчинская А. И., Оздербаева А. А.* Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в профилактике отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации возрастной катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (2): 77-82. *Ioshin I. E., Tolchinskaya A. I., Ozderbaeva A. A.* Features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the prevention of macular retinal edema after phacoemulsification of age-related cataract. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal.* 2016; 9 (2): 77-82. (In Russ.)

12. *Almeida D. R. P., et al.* Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38 (9): 1537-1543.
13. *Costagliola C., et al.* The influence of diclofenac ophthalmic solution on the intraocular pressure-lowering effect of topical 0.5% timolol and 0.005% latanoprost in primary open-angle glaucoma patients. *Exp. Eye Res.* 2005; 81 (5): 610-615.
14. *Lindstrom R., Kim T.* Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (2): 397-404.
15. *Gamache D. A., Graff G., Brady M. T.* Nepafenac, a Unique Nonsteroidal Prodrug with Potential Utility in the Treatment of Trauma-Induced Ocular Inflammation: I. Assessment of Anti-Inflammatory Efficacy. *Inflammation.* 2000; 24: 357-370.
16. *Kapin M. A., et al.* Inflammation-Mediated Retinal Edema in the Rabbit Is Inhibited by Topical Nepafenac. *Inflammation.* 2003; 27: 281-291.
17. *Lane S. S., et al.* Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007; 1 (33): 53-58.

## Сведения об авторах:

**Левашов Илья Андреевич, к.м.н., врач-офтальмолог хирургического отделения, Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации; Россия, 117593, Москва, Севастопольский проспект, 66; levashov.ilia@osp.ru**  
**Городецкий Дмитрий Борисович, студент Института клинической медицины, 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; dbgdac@mail.ru**

## Information about the authors:

**Ilia A. Levashov, Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of the Surgical Department, Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank Of the Russian Federation; 66 Sevastopolsky Prospekt, Moscow, 117593, Russia; levashov.ilia@osp.ru**  
**Dmitriy B. Gorodetskiy, student of the Institute of Clinical Medicine, 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; dbgdac@mail.ru**

Поступила/Received 10.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.03.2025

Принята в печать/Accepted 14.03.2025



# Особенности противовирусного иммунитета пожилых пациентов

И. В. Маннанова<sup>1</sup>

Л. О. Понежева<sup>2</sup>

А. Н. Турапова<sup>3</sup>

Ж. Б. Понежева<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [irinaseменова07@rambler.ru](mailto:irinaseменова07@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2244-8810>

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [ponejevaliana@gmail.com](mailto:ponejevaliana@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9459-8143>

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2893-0854>

<sup>4</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

## Резюме

**Введение.** Последнее столетие характеризуется увеличением численности пожилого населения во всем мире. Также и по данным Всемирной организации здравоохранения за последнее столетие численность пожилого населения сильно выросла, а к 2030 г. люди в возрасте 60 лет и старше будут составлять одну шестую жителей планеты. Старение как биологический процесс приводит к постепенному снижению физических возможностей организма человека и повышению вероятности развития различных заболеваний. Для пожилых характерно появление ряда сложных клинических состояний, называемых гериатрическими комплексами. К ним, наряду с развитием хронических болезней, относят и иммуностарение, в силу которого пожилые люди подвержены высокому риску развития инфекционных заболеваний, часто с отягощенным течением и неблагоприятным прогнозом. Хроническая стимуляция иммунной системы, связанная с персистенцией некоторых вирусов (герпесвирусы) в организме, возрастные изменения микробиоты кишечника, клеточное старение как ответ на повреждение и стресс, а также накопление «стареющих» клеток во многих тканях, особенно в жировой, приводят к формированию иммуностарения, характеризующегося несбалансированным увеличением концентрации в крови провоспалительных цитокинов и снижением уровня противовоспалительных медиаторов. Иммуностарение влечет за собой возрастные изменения иммунитета: снижение количества Т-лимфоцитов, изменение функциональной активности В-лимфоцитов, нарушение продукции специфических защитных антител, замедление синтеза белков комплемента и снижение макрофагальной активности. Старение иммунной системы обуславливает высокую восприимчивость и тяжелое течение острых респираторных инфекций у людей старшей возрастной группы.

**Заключение.** Особенности иммунной системы пожилых пациентов диктуют терапевтические стратегии, основанные на модуляции иммунного ответа организма. С учетом дефицита интерфероновой системы у лиц старше 60 лет в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций оправдано назначение препаратов интерферона  $\alpha$ -2b, в том числе в высоких дозах.

**Ключевые слова:** иммуностарение, острые респираторные инфекции, интерфероны

**Для цитирования:** Маннанова И. В., Понежева Л. О., Турапова А. Н., Понежева Ж. Б. Особенности противовирусного иммунитета пожилых пациентов. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 80–85. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.012>

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

## Special features of antiviral immunity in elderly patients

Irina V. Mannanova<sup>1</sup>

Liana O. Ponezheva<sup>2</sup>

Aleksandra N. Turapova<sup>3</sup>

Zhanna B. Ponezheva<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [irinaseменова07@rambler.ru](mailto:irinaseменова07@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2244-8810>

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [ponejevaliana@gmail.com](mailto:ponejevaliana@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9459-8143>

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2893-0854>

<sup>4</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

## Abstract

**Background.** The last century is characterized by an increase in the number of elderly population worldwide, and according to the World Health Organization, the number of elderly population has increased dramatically over the last century, and by 2030 people aged 60 years and older will account for one sixth of the world's inhabitants. Aging as a biological process leads to a gradual decline in the physical capabilities of the human body and an increased likelihood of developing various diseases. Older people are characterized by the appearance of a number of complex clinical conditions called geriatric complexes. Along with the development of chronic diseases, these include immune aging, due to which elderly people are at high risk of developing infectious diseases, often with an aggravated course and unfavorable prognosis. The process of immunosenescence causes a high risk of infectious diseases in the elderly, often with an aggravated course and unfavorable prognosis. Chronic stimulation of the immune system associated with persistence of some viruses (herpesviruses) in the body, age-related changes in the gut microbiota, cellular aging as a response to damage and stress, as well as the accumulation of "aging" cells in many tissues, especially in adipose tissue cells, lead to the formation of immunosenescence characterized by an unbalanced increase in the blood concentration of proinflammatory cytokines and a decrease in the level of anti-inflammatory mediators. Immunosenescence entails age-related changes in immunity: a decrease in the number of T-lymphocytes, changes in the functional activity of B-lymphocytes, impaired production of specific protective antibodies, slower synthesis of complement proteins and decreased macrophage activity. Aging of the immune system causes high susceptibility and severe course of acute respiratory infections in older people.

**Conclusion.** The peculiarities of the immune system of elderly patients dictate therapeutic strategies based on modulation of the immune response of the organism. Taking into account the deficiency of the interferon system in people over 60 years of age, the administration of interferon  $\alpha$ -2b preparations, including high doses, is justified in the complex therapy of acute respiratory viral infections.

**Keywords:** immune aging, acute respiratory infections, interferons

**For citation:** Mannanova I. V., Ponezheva L. O., Turapova A. N., Ponezheva Zh. B. Special features of antiviral immunity in elderly patients. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 80-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.012>

**Conflict of interests.** Not declared.

По данным Всемирной организации здравоохранения за последнее столетие численность пожилого населения сильно выросла, а к 2030 г. люди в возрасте 60 лет и старше будут составлять одну шестую жителей планеты [1].

Старение как биологический процесс приводит к постепенному снижению физических возможностей организма человека и повышению вероятности развития различных заболеваний. Для лиц пожилого возраста характерно появление ряда сложных клинических состояний, называемых гериатрическими комплексами. К ним, наряду с развитием хронических болезней, относят и иммуностарение, в силу которого пожилые люди подвержены высокому риску развития инфекционных заболеваний, часто с отягощенным течением и неблагоприятным прогнозом.

Иммуностарение — комплекс структурных и функциональных изменений адаптивного и врожденного звеньев иммунной системы, которые приводят к состоянию иммунодефицита. Одним из характерных проявлений иммуностарения является так называемое воспалительное старение (inflammaging) — возрастное повышение воспалительных медиаторов и развитие воспалительного фенотипа [2]. Воспалительный фенотип предполагает несбалансированное увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 6, фактора некроза опухоли альфа, белков острой фазы воспаления, простагландинов, факторов коагуляции) и снижение уровня противовоспалительных медиаторов (интерлейкина-10, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и др.) [3, 4]. Такое состояние формируется за счет хронической стимуляции иммунной системы, связанной с персистенцией некоторых вирусов (герпесвирусы) в организме [5], возрастными изменениями микробиоты кишечника [6], клеточным старением как ответом

на повреждение и стресс [7], накоплением «стареющих» клеток во многих тканях, особенно в жировой. Также формированию воспалительного старения способствует накопление так называемых экзогенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen associated molecular patterns — PAMP) и эндогенных молекулярных паттернов, ассоциируемых с опасностью (danger associated molecular patterns — DAMP), — поврежденных макромолекул и клеток, различных белков, фрагментов внеклеточного матрикса и метаболитов [8]. В распознавании этих паттернов задействованы клетки врожденного иммунитета посредством активации Toll-подобных рецепторов (TLR). Стимуляция этих рецепторов приводит к активации внутриклеточного сигналинга и усилению экспрессии провоспалительных факторов.

Другими важными аспектами иммуностарения являются физиологическая инволюция тимуса как органа, отвечающего за продукцию Т-лимфоцитов; старение иммунных клеток — у лиц старше 65 лет менее активных клеток в 10 раз больше, чем в возрастной группе до 35 лет [9]; нарушение иммунологической памяти, обеспечивающей быстрое распознавание известных организму антигенов и возрастное повышение частоты мутаций генов, кодирующих иммунокомпетентные клетки [10].

Иммуностарение проявляется множественными возрастными изменениями иммунитета: снижением количества Т-лимфоцитов, изменением функциональной активности В-лимфоцитов, ведущим за собой нарушение продукции специфических защитных антител, при этом происходит замедление синтеза белков комплемента и снижение макрофагальной активности [11].

Старение иммунной системы у лиц пожилого возраста лежит в основе патогенеза многих аутоиммунных, нейродегенеративных патологий, злокачественных новообразований и возраст-ассоци-

ированных заболеваний. Особую роль процесс иммуностарения играет при инфекционных заболеваниях: снижение иммунного статуса пожилого человека напрямую влияет на восприимчивость, тяжесть и исходы инфекционной патологии.

Известно, что респираторные инфекции остаются глобальной проблемой здравоохранения, медико-социальная значимость которой обусловлена высокой частотой инфицирования, повсеместной встречаемостью, возможностью развития неблагоприятных, в том числе летальных, исходов и существенными экономическими затратами.

Респираторные инфекции составляют примерно 90% инфекционной патологии: ежегодно в мире регистрируется около 1 млрд случаев инфицирования острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом. Летальность, ассоциированная с развитием тяжелых осложнений ОРВИ, достигает 3,9 млн случаев в мире ежегодно, особенно она высока среди пожилых людей [12]. В РФ в 2023 г. было зарегистрировано 34,7 млн случаев ОРВИ множественной и неуточненной локализации, что соответствует 23,6% населения страны [13].

Этиологическая структура циркулирующих респираторных вирусов крайне разнообразна. Как правило, в осенне-зимний период в нашей стране преобладают вирус гриппа, коронавирус и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ); аденовирус, бокавирус, рино- и метапневмовирус, вирус парагриппа циркулируют круглогодично [14].

Характерной эпидемиологической особенностью ОРВИ как в нашей стране, так и в мире является высокая частота встречаемости микст-инфекций. По разным данным вирусное коинфицирование колеблется от 20% до 33%, бактериальное — от 8% до 20%, грибковое — от 4% до 8% [15]. При этом наличие коинфицирования ассоциируется с тяжелым течением заболевания, высоким риском осложнений и летального исхода [16].

Течение инфекционного процесса респираторных инфекций определяется взаимодействием вирусов и иммунных механизмов макроорганизма, направленных на ограничение репродукции и элиминацию патогена. На начальном этапе инфекционного процесса значимую роль играют факторы неспецифического иммунитета — секреторные иммуноглобулины и система фагоцитоза. Секреторный IgA препятствует адгезии и опосредованно способствует элиминации вирусов. Дальнейшее поражение эпителиальных клеток с активацией процесса фагоцитоза, продукцией провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками формирует как местное воспаление, так и общий интоксикационный синдром [17]. Роль клеточного иммунитета в патогенезе ОРВИ заключается в действии антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов, естественных киллеров и специфических антител IgM.

Течение ОРВИ зачастую может быть тяжелым и приводить к летальному исходу. Наиболее уязвимыми категориями пациентов с высоким риском развития осложнений являются дети, пожилые люди и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями. Кроме того, у пациентов с коморбидным фоном острые респираторные инфекции могут стать провокатором обострения хронических заболеваний. По данным разных авторов до 80% обострений бронхиальной астмы и до 60% хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связаны с ОРВИ [18].

В эпидемиологической структуре циркулирующих вирусов среди пожилых пациентов преобладают вирус гриппа А (H3N2), риновирус и РСВ [19, 20]. В США ежегодно более

50 тыс. пациентов старше 60 лет умирают от гриппа и РСВ-инфекции. Наряду с гриппом РСВ-инфекция у лиц пожилого возраста с коморбидным фоном (хроническая сердечно-сосудистая патология, ХОБЛ, онкологические заболевания) может протекать неблагоприятно. По некоторым данным каждый год от 2% до 10% пациентов домов-интернатов для престарелых погибают вследствие осложнений РСВ-инфекции [21].

Изучение влияния коморбидности на течение ОРВИ и гриппа у лиц пожилого возраста демонстрирует крайне неблагоприятную прогностическую роль сопутствующих хронических заболеваний. По данным отечественного исследования летальность среди больных ОРВИ и гриппом достоверно ассоциирована с сопутствующими хроническими заболеваниями: при сердечно-сосудистой патологии смертность составила 104 случая на 100 тыс. населения, у пациентов с легочными заболеваниями — 240 случаев на 100 тыс. населения, с сочетанной кардиоваскулярной патологией и сахарным диабетом — 491 случай и 891 летальный случай на 100 тыс. населения при сопутствующих хронических заболеваниях и сердца, и легких [20].

Клиническое течение ОРВИ у людей старшей возрастной группы может приобретать некоторые особенности. Так, например, у пожилых пациентов лихорадка и интоксикация могут быть неярко выраженными симптомами болезни, а интенсивность кашля может быть усугублена наличием хронических заболеваний легких. Зачастую декомпенсация хронического заболевания на фоне ОРВИ может иметь более яркую клиническую картину, маскируя проявления инфекционного процесса, что затрудняет диагностику и лечение ОРВИ.

Возрастная предрасположенность и особенности клинического течения инфекционных заболеваний у пожилых людей также связаны с общими изменениями в организме человека. Снижение силы дыхательных мышц приводит к уменьшению растяжимости и гиповентиляции легких; инвазии патогенов способствуют возрастное снижение функции эпителиальных барьеров кожи, легких, желудочно-кишечного тракта и нарушение мукоцилиарной функции легких [22].

Следует помнить, что сами по себе респираторные вирусы обладают способностью подавлять адаптивный иммунный ответ посредством ингибирования продукции эндогенного интерферона (ИФН) в клетках и ограничения интерфероновых сигнальных путей. Респираторные вирусы (РСВ, вирус гриппа А (H1N1), сезонные коронавирусы) блокируют синтез ИФН I, II и III типов, что усугубляет течение инфекционного процесса, особенно у иммунокомпрометированного пожилого пациента.

Известно, что ранний и достаточный интерфероновый ответ при вирусной персистенции обеспечивает быструю элиминацию патогена. У пациентов с тяжелым течением ОРВИ зачастую концентрации ИФН значительно снижены [23, 24].

Другой характерной особенностью старения иммунной системы становится высокая частота реактивации хронических вирусных инфекций (в частности, семейства герпес-вирусов), которые выходят из латентного состояния на фоне ослабления иммунитета.

Известно, что инфицированность популяции вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов крайне высока, распространенность повсеместна, а способность к постоянной персистенции и хроническому рецидивирующему течению создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Рецидивирующее течение хронической герпетической инфекции обусловлено



недостаточностью и снижением функциональной активности CD4+, CD16+ и макрофагов [25], а также характеризуется низкой продукцией ИФН. По некоторым данным уровни ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  у пациентов с частыми рецидивами герпетической инфекции могут быть снижены в 20 раз [26]. Все это обуславливает высокую частоту данной патологии в когорте лиц старше 60 лет.

Исследования показывают, что хроническая персистенция цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр у пожилых людей может приводить к истощению Т-клеточного звена иммунитета, увеличению количества CD56-NK-клеток, характеризующихся низкой цитотоксической активностью и способностью вырабатывать ИФН- $\gamma$  [27].

Таким образом, особенности иммунной системы пожилых пациентов диктуют терапевтические стратегии, основанные на модуляции иммунного ответа организма. Применение в клинической практике препаратов рекомбинантного ИФН для лечения и профилактики ОРВИ и герпесвирусных инфекций, особенно у пациентов старшего возраста, может иметь важнейшее значение для снижения частоты осложненных форм инфекционных патологий и летальных случаев.

Особое значение представляют собой лекарственные формы рекомбинантного ИФН, обладающие не только местным эффектом (при интраназальном введении), но и системным противовирусным и иммуномодулирующим действием за счет лекарственной формы в виде ректальных суппозиторий, которые обеспечивают попадание действующего вещества в кровяное русло. Форма ректального суппозитория является оптимальной для введения в организм терапевтических доз ИФН- $\alpha$ , так как препарат не проходит через желудок, где он был бы подвергнут действию желудочного сока, не инактивируется печенью (отсутствует феномен «первого прохождения»), быстро всасывается через слизистую прямой кишки. На сегодняшний день в клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами (Виферон®), обладающий системным воздействием на организм. Входящие в его состав антиоксиданты — аскорбиновая кислота и  $\alpha$ -токоферол — способствуют пролонгированному действию препарата и усиливают специфическую противовирусную активность [28]. Кроме того, благодаря наличию антиоксидантов в составе препарат не обладает побочными эффектами, свойственными другим системным формам препаратов ИФН и ограничивающими их применение в клинической практике.

Назначение препарата Виферон® взрослым пациентам с гриппом и другими ОРВИ, осложненными лакунарной ангиной, позволило уменьшить среднюю продолжительность заболевания, сократить продолжительность температуры, интоксикации, сроков очищения небных миндалин от гнойных налетов и, как следствие, сократить длительность антибактериальной терапии [35].

Другое исследование, оценивавшее возможность включения в комплексную терапию ОРВИ у взрослых пациентов повышенных доз препарата Виферон® в сочетании с интраназальным введением в форме геля (совместное назначение препарата в системной и местной формах усиливает эффективность проводимой терапии), также показало клиническую эффективность препарата в виде снижения интоксикации, сокращения длительности лихорадки и уменьшения частоты бактериальных осложнений [30, 31]. Кроме того, в клинико-экспериментальных работах было показано преимущество назначения комбина-

ции назальной и ректальной лекарственных форм ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами по сравнению с умифеновиром в купировании клинических проявлений острой вирусной инфекции респираторного тракта [30, 32]. Препарат Виферон® в ректальной и назальной формах может являться препаратом выбора в лечении острой респираторной инфекции у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом (сопутствующим аллергическим ринитом), что также продемонстрировано в недавних исследованиях [33, 34].

Применение препарата Виферон® у пациентов с частыми эпизодами ОРВИ и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, в том числе и у лиц со сниженным иммунитетом, показывает свою клиническую эффективность: наблюдается снижение частоты рецидивов заболевания — повторных ОРВИ в 6,8 раза и обострений герпесвирусных инфекций в 3,5 раза — и удлинение благополучного периода в 3,5 раза [29]. Количество бактериальных осложнений ОРВИ на фоне иммунотерапии с включением препарата Виферон® также сократилось в 4,8 раза.

Выраженная способность вируса SARS-CoV-2 подавлять синтез эндогенного ИФН, с одной стороны, и его высокая чувствительность к действию экзогенного ИФН — с другой [36], стали основанием для включения препарата Виферон® в схемы терапии COVID-19 во время пандемии. В результате исследований было показано, что высокие дозы ИФН (3 000 000 МЕ 3 раза в сутки в сочетании с местным введением геля Виферон® 5 раз в сутки в течение 14 дней) позволяют добиться на 2–8 дней более быстрого купирования симптомов (головной боли, миалгии, одышки, нарушений вкуса и обоняния) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию, а элиминация вируса также происходит на 10 дней быстрее [28].

Нередко подбор медикаментозной терапии пациентов старшей возрастной группы может быть осложнен наличием сопутствующей хронической патологии и постоянным приемом лекарственных средств для ее лечения. При этом врачу необходимо учитывать взаимодействие принимаемых пациентом лекарственных средств с противовирусным, патогенетическим и симптоматическим лечением инфекционной патологии. В этом случае Виферон® может быть препаратом выбора, поскольку не оказывает влияния на желудочно-кишечный тракт, удобен в применении, так как способ его введения не зависит от приема пищи и других лекарственных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности противовирусного иммунитета пожилых людей требуют особого подхода к лечению респираторных и герпесвирусных инфекций. Иммуностарение, приводящее к снижению иммунного статуса лиц старшей возрастной группы, с формированием угнетения интерфероновой реакции организма, создает необходимость применения иммуномодулирующей терапии инфекционной патологии. При этом для данной когорты пациентов более эффективным является терапия высокими дозами ИФН- $\alpha$ -2b. Препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами (Виферон®) зарекомендовал себя в качестве клинически и иммунологически эффективного и безопасного лекарственного средства, в том числе и в когорте пациентов старше 60 лет. **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. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Артемьева О. В., Ганковская Л. В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. Медицинская иммунология. 2020; 22 (3): 419-432. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938>. Artemeva O. V., Gankovskaya L. V. Inflammatory aging as the basis of age-associated pathology. Meditsinskaya immunologiya. 2020; 22 (3): 419-432. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938>. (In Russ.)
3. Olivieri F., Marchegiani F., Matacchione G., Giuliani A., Ramini D., Fazioli F., Sabbatinelli J., Bonafè M. Sex/gender-related differences in inflammaging. Mech. Ageing Dev. 2023. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111792.
4. Puzjanowska-Kuźnicka M., Owczarż M., Wieczorowska-Tobis K., Nadrowski P., Chudek J., Ślusarczyk P., Skalska A., Jonas M., Franek E., Mossakowska M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. Immun. Ageing, 2016; vol. 13: 21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
5. Weltevrede M., Eilers R., de Melker H. E., van Baarle D. Cytomegalovirus persistence and T-cell immunosenescence in people aged fifty and older: A systematic review. Exp Gerontol. 2016. DOI: 10.1016/j.exger.2016.02.005.
6. Meier J., Sturm A. The intestinal epithelial barrier: does it become impaired with age? Dig. Dis. 2009; 3 (27): 240-245.
7. Yunan Wang, Chen Dong, Yudian Han, Zhifeng Gu, Chi Sun. Immunosenescence, aging and successful aging. Front Immunol. 2022; 13: 942796. DOI: 10.3389/fimmu.2022.942796.
8. Chen G. Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat. Rev. Immunol. 2010; 12 (10): 826-837.
9. Quiros-Roldan E., Sottini A., Natali P. G., Imberti L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. Microorganisms 2024; 12 (4): 775; <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040775>.
10. Liu Z., Liang Q., Ren Y., et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. Sig Transduct Target Ther. 2023; 8: 200. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>.
11. Wang Y., Dong C., Han Y., Gu Z., Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. Front. Immunol. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.942796.
12. World Health Organization. Detail. Influenza (seasonal). 2023. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. (In Russ.)
14. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Колобухина Л. В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019-2020 гг. в отдельных регионах России. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 335-349. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-4. Lvov D. K., Burtseva E. I., Kolobukhina L. V., et al. Features of influenza and ARVI virus circulation in the epidemic season 2019-2020 in selected regions of Russia. Voprosy virusologii. 2020; 65 (6): 335-349. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-4. (In Russ.)
15. Alhumaid S., Alabdulqader M., Al Dossary N., et al. Global Coinfections with Bacteria, Fungi and Respiratory viruses in children with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Trop Med Infect Dis. 2022; 7 (11): 380. DOI: 10.3390/tropicalmed7110380.
16. Сафина А. И., Выжлова Е. Н., Шамшева Д. С., Шувалов А. Н., Малиновская В. В. Коинфекции: клинико-эпидемиологические параллели в постпандемийный период (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (8): 1-9. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-\*0. Safina A. I., Vyzhlova E. N., Shamsheva D. S., Shuvalov A. N., Malinovskaya V. V. Coinfections: clinical and epidemiologic parallels in the postpandemic period (literature review). RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2024; 8 (8): 1-9. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-\*0. (In Russ.)
17. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021 г. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. Clinical guidelines. 2021 г. (In Russ.)
18. Романцов М. Г., Киселев О. И., Сологуб Т. В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. Лечащий Врач. 2011; с. 2. Romantsov M. G., Kiselev O. I., Sologub T. V. Etiopathogenetic pharmacotherapy of ARVI and influenza. Lechaschi Vrach. 2011; p. 2. (In Russ.)
19. Elliot A. J., Fleming D. M. Influenza and respiratory syncytial virus in the elderly. Expert Rev Vaccines. 2008; 7 (2): 249-258. DOI: 10.1586/14760584.7.2.249.
20. Дворецкий Л. И. Пожилой больной с острой респираторной вирусной инфекцией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 12-18. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00184. Dvoretzky L. I. An elderly patient with acute respiratory viral infection. Klinicheskii razbor v obshchei meditsine. 2023; 4 (1): 12-18. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00184. (In Russ.)
21. Branche A. R., Falsey A. R. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. Drugs Aging. 2015; 32: 261-269.
22. Gomez C. R., Boehmer E. D., Kovacs E. J. The aging innate immune system. Curr. Opin. Immunol. 2005; 17: 457-462.
23. Maucourant C., Filipovic I., Ponzetta A., et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. Sci Immunol. 2020; 5 (50): eabd6832. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6832.
24. Сафина А. И., Шарипова О. В., Лутфуллин И. Я. и др. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19. Медицинский совет. 2021; (1): 59-65. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65. Safina A. I., Sharipova O. V., Lutfullin I. Ya., et al. Modern possibilities of interferons in the treatment of children with COVID-19. Meditsinskii sovet. 2021; (1): 59-65. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65. (In Russ.)
25. Злотникова М. В., Новикова И. А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа. Проблемы здоровья и экологии. 2014; 1 (39): 7-14. Zlotnikova M. V., Novikova I. A. Mechanisms of natural and adaptive immunity in infections caused by herpes simplex viruses type 1 and 2. Problemy zdorovya i ekologii. 2014; 1 (39): 7-14. (In Russ.)
26. Lieberman L. A., Hunter C. A. Regulatory pathways involved in the infection-induced production of IFN-gamma by NK cells. Microbes Infect. 2002; 4 (15): 1531-1538. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)00036-9.
27. Lanfermeijer J., de Greef P. C., Hendriks M., Vos M., van Beek J., Borghans J. A. M., van Baarle D. Age and CMV-infection jointly affect the EBV-specific CD8+ T-cell repertoire. Front. Aging. 2021. DOI: 10.3389/fragi.2021.665637.
28. Мордык А. В., Иванова О. Г., Самсонов К. Ю. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона α-2b. Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005. Mordyk A. V., Ivanova O. G., Samsonov K. Yu., et al. Evaluation of the efficacy of antiviral therapy of coronavirus infection (COVID-19) with inclusion of recombinant interferon α-2b. Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005. (In Russ.)

29. Нестерова И. В. Интерфероно- и иммунотерапия в лечении иммунокомпрометированных пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями. Аллергология и иммунология. 2012; 13 (2): 170-172.  
Nesterova I. V. Interferon and immunotherapy in the treatment of immunocompromised patients with recurrent viral-bacterial infections. Allergologiya i immunologiya. 2012; 13 (2): 170-172. (In Russ.)
  30. Понежева Ж. Б., Купченко А. Н., Понежева Л. О. и др. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; (8 II): 62-66.  
Ponezheva Zh. B., Kupchenko A. N., Ponezheva L. O., et al. Clinical and immunologic efficacy of the combination of rectal and intranasal forms of recombinant interferon  $\alpha$ -2b in the therapy of acute respiratory viral infections. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2018; (8 II): 62-66. (In Russ.)
  31. Горелов А. В., Понежева Ж. Б., Турапова А. Н. и др. Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: Медконгресс, 2022.  
Gorelov A. V., Ponezheva Zh. B., Turapova A. N., et al. Acute respiratory viral infections in schemes and tables. Educational and methodical manual for doctors. Moscow: Medcongress, 2022. (In Russ.)
  32. Акимкин В. Г., Понежева Ж. Б., Турапова А. Н., Понежева Л. О., Гусева Т. С., Паршина О. В. Особенности иммунитета и возможности коррекции дезадаптации иммунного ответа у больных острыми респираторными вирусными инфекциями из организованных коллективов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (16): 8-13. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-16-8-13.  
Akimkin V. G., Ponezheva Zh. B., Turapova A. N., Ponezheva L. O., Guseva T. S., Parshina O. V. Features of immunity and possibilities of correction of immune response maladaptation in patients with acute respiratory viral infections from organized collectives. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022; 18 (16): 8-13. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-16-8-13. (In Russ.)
  33. Понежева Ж. Б., Шабалина С. В., Кольцова И. В., Понежева Л. О., Горелов А. В. Особенности иммунного ответа у больных с аллергическими заболеваниями при острых респираторных инфекциях. Инфекционные болезни. 2019; 1 (17): 167-174.  
Ponezheva Zh. B., Shabalina S. V., Koltsova I. V., Ponezheva L. O., Gorelov A. V. Features of the immune response in patients with allergic diseases in acute respiratory infections. Features of immune response in patients with allergic diseases in acute respiratory infections. Infektsionnye bolezni. 2019; 1 (17): 167-174. (In Russ.)
  34. Калюжин О. В., Понежева Л. О., Турапова А. Н., Нуртазина А. Ю., Быков А. С., Караулов А. В. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом: проспективное когортное клинико-иммунологическое исследование. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 2 (21): 48-59. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-48-59.  
Kalyuzhin O. V., Ponezheva L. O., Turapova A. N., Nurtazina A. Yu., Bykov A. S., Karaulov A. V. Interferons alpha and gamma, pidotimod and tiloron in the treatment of acute respiratory infections in patients with allergic rhinitis: a prospective cohort clinical and immunologic study. Biulleten sibirskoi meditsiny. 2022; 2 (21): 48-59. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-48-59. (In Russ.)
  35. Гатич Р. З. Клинико-иммунологические особенности гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний при лечении Вифероном. Автореф. дис. ... к.м.н. М.: НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, 2005. 32 стр  
Gatich R. Z. Clinical and immunologic features of influenza and other acute respiratory viral diseases during treatment with Viferon. Author's thesis. ... Candidate of Medical Sciences — Moscow: Research Institute of Virology. D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, 2005. 32 p. (In Russ.)
  36. Lokugamage K. G., Schindewolf C., Menachery V. D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>
- Сведения об авторах:**
- Маннанова Ирина Владимировна**, к.м.н., научный 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; [irinaseменова07@rambler.ru](mailto:irinaseменова07@rambler.ru)
- Понежева Лиана Оскаровна**, к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [ponejevaliana@gmail.com](mailto:ponejevaliana@gmail.com)
- Турапова Александра Николаевна**, к.м.н., научный 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; [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com).
- 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)
- Information about the authors:**
- Irina V. Mannanova**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, 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; [irinaseменова07@rambler.ru](mailto:irinaseменова07@rambler.ru)
- Liana O. Ponezheva**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant at the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [ponejevaliana@gmail.com](mailto:ponejevaliana@gmail.com)
- Aleksandra N. Turapova**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, 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; [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com)
- Zhanna B. Ponezheva**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru)
- Поступила/Received 03.02.2025**  
**Поступила после рецензирования/Revised 19.03.2025**  
**Принята в печать/Accepted 21.03.2025**



# Клинический опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациента с генетически детерминированной тромбофилией

Г. Д. Азизова<sup>1</sup> ✉

А. В. Дубова<sup>2</sup>

Н. А. Трофимов<sup>3</sup>

Е. Г. Романов<sup>4</sup>

Г. Р. Салахова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Республиканский кардиологический диспансер, Чебоксары, Россия, [husnetdinova@bk.ru](mailto:husnetdinova@bk.ru), <http://orcid.org/0009-0002-0110-2562>

<sup>2</sup> Республиканский кардиологический диспансер, Чебоксары, Россия, [dubova-sasha@mail.ru](mailto:dubova-sasha@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-9732-6343>

<sup>3</sup> Республиканский кардиологический диспансер, Чебоксары, Россия, [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

<sup>4</sup> Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, [romanov10a3@mail.ru](mailto:romanov10a3@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0002-4790-2004>

<sup>5</sup> Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, [gulsina.salakhova@mail.ru](mailto:gulsina.salakhova@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0003-4397-2494>

## Резюме

**Введение.** Тромбоэмболия легочной артерии — это острое потенциально фатальное состояние, вызванное закупоркой легочной артерии венозным тромбом, особенно опасное при массивной форме. Каждый год в ряде стран регистрируется до 300 тысяч случаев тромбоэмболии легочной артерии с летальностью до 30%. Особое значение в патогенезе тромбоэмболии легочной артерии придается наследственной тромбофилии — состоянию, связанному с генетически обусловленной склонностью к тромбообразованию.

**Результаты.** В представленном клиническом случае использование рекомбинантной стафилокиназы способствовало быстрому лизису тромба и стабилизации состояния пациента с массивной тромбоэмболией легочной артерии. Тромболитическая терапия позволила восстановить проходимость легочных артерий, предотвратив развитие осложнений и обеспечив благоприятный исход. Клинические показатели продемонстрировали положительную динамику, что подтверждает эффективность препарата при лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с генетической предрасположенностью к тромбозам.

**Заключение.** Применение рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы показало высокую эффективность при лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии, способствуя улучшению гемодинамики и стабилизации состояния пациента. Тем не менее пациенты с наследственной тромбофилией требуют комплексного подхода, включающего антикоагулянтную терапию для предотвращения рецидивов тромбообразования. Клинический случай подчеркивает значимость индивидуализированного подхода к лечению и мониторингу состояния пациентов с высоким риском тромбозов для повышения качества и безопасности терапии.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа, наследственная тромбофилия, антикоагулянты

**Для цитирования:** Азизова Г. Д., Дубова А. В., Трофимов Н. А., Романов Е. Г., Салахова Г. Р. Клинический опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациента с генетически детерминированной тромбофилией. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 86-91. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.013>

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

# Clinical case of the non-immunogenic recombinant staphylokinase usage in the treatment of massive pulmonary embolism in patient with genetically determined thrombophilia

Gulshat D. Azizova<sup>1</sup>✉

Alexandra V. Dubova<sup>2</sup>

Nikolai A. Trofimov<sup>3</sup>

Egor G. Romanov<sup>4</sup>

Gulsina R. Salakhova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Republican Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia, [husnetdinova@bk.ru](mailto:husnetdinova@bk.ru), <http://orcid.org/0009-0002-0110-2562>

<sup>2</sup> Republican Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia, [dubova-sasha@mail.ru](mailto:dubova-sasha@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-9732-6343>

<sup>3</sup> Republican Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia, [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

<sup>4</sup> I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia, [romanov10a3@mail.ru](mailto:romanov10a3@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0002-4790-2004>

<sup>5</sup> I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia, [gulsina.salakhova@mail.ru](mailto:gulsina.salakhova@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0003-4397-2494>

## Abstract

**Background.** Pulmonary embolism is an acute potentially fatal condition caused by blockage of the pulmonary artery by a venous thrombus, especially dangerous in massive form. Every year, up to 300 000 cases of pulmonary embolism are registered in a number of countries with a mortality rate of up to 30%. Hereditary thrombophilia, a condition associated with a genetically determined tendency to thrombosis, is of particular importance in the pathogenesis of PE.

**Results.** In the presented clinical case, the use of the non-immunogenic recombinant staphylokinase contributed to rapid thrombus lysis and stabilization of the patient with massive pulmonary embolism. Thrombolytic therapy made it possible to restore the patency of the pulmonary arteries, preventing the development of complications and ensuring a favorable outcome. Clinical indicators have demonstrated positive dynamics, which confirms the effectiveness of the drug in the treatment of massive pulmonary embolism in patients with a genetic predisposition to thrombosis.

**Conclusion.** The use of the non-immunogenic recombinant staphylokinase has shown high efficacy in the treatment of massive pulmonary embolism, contributing to the improvement of hemodynamics and stabilization of the patient's condition. Nevertheless, patients with hereditary thrombophilia require a comprehensive approach, including anticoagulant therapy to prevent recurrence of thrombosis. The clinical case highlights the importance of an individualized approach to the treatment and monitoring of patients at high risk of thrombosis to improve the quality and safety of therapy.

**Keywords:** pulmonary embolism, thrombolytic therapy, non-immunogenic recombinant staphylokinase, hereditary thrombophilia, anticoagulants

**For citation:** Azizova G. D., Dubova A. V., Trofimov N. A., Romanov E. G., Salakhova G. R. Clinical case of the non-immunogenic recombinant staphylokinase usage in the treatment of massive pulmonary embolism in patient with genetically determined thrombophilia. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 86-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.013>

**Conflict of interests.** Not declared.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острое потенциально фатальное состояние, связанное с внезапной окклюзией легочных артерий венозным тромбом. Массивная ТЭЛА особенно опасна, так как приводит к быстрому нарушению кровообращения и может вызывать шоковое состояние, гипоксию и летальный исход. ТЭЛА является одной из ведущих причин летальности среди госпитализированных пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что нет достоверных точных данных по заболеваемости и смертности от ТЭЛА в России, ежегодно в США и Европе регистрируется около 250-300 тысяч случаев ТЭЛА, из которых до 30% заканчиваются летально при отсутствии своевременного лечения [1, 2]. Кроме того, в ряде случаев затруднена своевременная диагностика [3].

Особое значение в патогенезе ТЭЛА придается наследственной тромбофилии — состоянию, связанному с генетически обусловленной склонностью к тромбообразованию. Ряд генетических поломок, таких как мутации фактора V Лейдена и протромбина G20210A, существенно увеличивают риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, включая ТЭЛА [4]. Пациенты с наследственной тромбофилией находятся в группе повышенного риска, и для них раз-

витие массивной ТЭЛА требует особого подхода к лечению и профилактике рецидивов.

Современные методы лечения ТЭЛА включают антикоагулянтную и тромболитическую терапию (ТЛТ), а также в ряде случаев хирургическое вмешательство (открытая тромбэктомия). Среди тромболитических препаратов, применяемых для растворения тромбов, особое внимание привлекает неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа. Являясь активатором тканевого плазминогена, данный лекарственный препарат способен быстро и эффективно лизировать тромбы. Клинические исследования показывают, что применение неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы при массивной ТЭЛА способствует значительному улучшению проходимости легочных артерий и снижению риска летального исхода [5, 6]. Однако вопросы эффективности и безопасности использования ТЛТ у пациентов с наследственной тромбофилией требуют дополнительного исследования.

Цель данной статьи — представить реальный клинический опыт применения рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной ТЭЛА у пациента с наследственной тромбофилией, оценить эффективность и безопасность препарата в данной клинической ситуации. В работе рассматриваются

основные подходы к терапии массивной ТЭЛА, факторы риска, связанные с наследственной тромбофилией, и особенности применения ТЛТ, что может быть полезным для врачей, занимающихся лечением данной категории пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТЭЛА У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

Наследственная тромбофилия представляет собой группу генетических нарушений, при которых предрасположенность к тромбообразованию существенно увеличена. В настоящее время выявлены десятки изменений системы коагуляции, среди них полиморфизм в генах системы гемостаза и фолатного цикла: *F2, F5, F7, MTHFR, MTR, FGB, ITGA2, ITGB3*. Считается, что у больных, имеющих генетически детерминированную тромбофилию, венозные тромбозы и ТЭЛА возникают в более молодом возрасте. Ключевыми мутациями, влияющими на риск развития венозных тромбозов, являются мутации генов фактора V Лейдена, протромбина G20210A и дефицит протеинов C и S, а также антитромбина III. В физиологических условиях система гемостаза поддерживает баланс между тромбообразованием и фибринолизом. Однако у пациентов с наследственной тромбофилией активность факторов свертывания крови может быть повышена, что приводит к образованию тромбов даже при отсутствии триггерных факторов, таких как хирургические вмешательства, травмы или малоподвижный образ жизни. Наличие мутации фактора V Лейдена, например, увеличивает риск ТЭЛА в 3-8 раз, а носительство мутации протромбина G20210A — в 2-4 раза по сравнению с общей популяцией [4, 7-9].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МАССИВНОЙ ТЭЛА

Лечение массивной ТЭЛА включает в себя несколько подходов, основными из которых являются антикоагулянтная терапия, ТЛТ и хирургическое вмешательство. Антикоагулянты, такие как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины и оральные антикоагулянты, используются для предотвращения дальнейшего тромбообразования. Однако в случаях массивной ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска, когда существует высокая

вероятность летального исхода, антикоагулянтной терапии может быть недостаточно для устранения тромбов в легочных артериях. ТЛТ направлена на быстрое растворение тромбов и восстановление проходимости легочных артерий. Одним из наиболее эффективных препаратов, используемых для ТЛТ при ТЭЛА, является неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа, которая представляет собой рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, полученный по генно-инженерной технологии *E. coli*. Механизм действия препарата реализуется через активацию тканевого плазминогена. Неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа имеет ряд преимуществ перед другими тромболитиками, включая избирательное связывание с фибрином в тромбах (фибрин-селективность), что снижает риск системных кровотечений и повышает эффективность ТЛТ [5, 6].

В клинических исследованиях показано, что применение неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы связано с повышением выживаемости пациентов с ТЭЛА и снижением тяжести симптомов [5, 6]. Однако у пациентов с наследственной тромбофилией могут возникнуть дополнительные осложнения, так как их склонность к тромбообразованию сохраняется даже после успешного тромболитического лечения, что требует комплексного подхода к профилактике рецидивов. Сводные данные по реализации эффекта рекомбинантной стафилокиназы представлены в таблице.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 51 год, поступил в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики г. Чебоксары (БУ «РКД») 15.03.2024 г. Со слов пациента, около 2 недель назад стали беспокоить боли, отечность правой нижней конечности. Появлению симптомов предшествовал длительный авиаперелет в течение 10 часов. За медицинской помощью не обращался. Ухудшение состояния 09.03.2024 г.: после подъема на третий этаж почувствовал ощущение нехватки воздуха, одышку. В дальнейшем в течение шести дней одышка с нарастанием вплоть до лимита на малейшую двигательную активность. В день госпитализации 15.03.2024 г. около 07:30 во время прогулки с собакой

Таблица. Применение рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной ТЭЛА [5, 6] / Use of recombinant staphylokinase in the treatment of massive PATE [5, 6]

Параметр	Описание	Примечания
Показание к применению	Массивная ТЭЛА с высоким риском летальности	Применяется при массивной ТЭЛА для быстрого растворения тромба и восстановления кровотока в легочных артериях
Механизм действия	Активирует фибрин-связанный плазминоген в тромбе, преобразуя его в плазмин, который растворяет тромб	Высокая фибрин-специфичность
Эффективность	Улучшение перфузии в легочной артерии, снижение давления в правом желудочке сердца	Снижение летальности у пациентов с массивной ТЭЛА
Дозировка	Однократный болюс 15 мг в течение 10-15 сек	В разведении раствором хлорида натрия (0,9%, 5 мл на 5 мг лекарственного препарата)
Риски и побочные эффекты	Геморрагический риск, аллергические реакции	Для минимизации рисков следует учитывать абсолютные и относительные противопоказания к ТЛТ
Мониторинг эффективности лечения	Коагулограмма, клиническая симптоматика (SpO <sub>2</sub> , артериальное давление)	
Применение в контексте наследственной тромбофилии	Применяется в условиях повышенного риска рецидивов тромбоза и осложнений	После ТЛТ должна быть назначена терапия антикоагулянтами, для длительной терапии при наследственной тромбофилии — антагонистами витамина К



внезапно появилось выраженное удушье, общая слабость, потливость. В 08:05 вызванная бригада скорой медицинской помощи зафиксировала артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., температура тела — 36,6 °C, SpO<sub>2</sub> — 94%, на электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм, отрицательный зубец Т V3-V6. После оказания помощи (гепарин 10 000 Ед внутривенно струйно) пациент доставлен в БУ «РКД» с подозрением на ТЭЛА.

В анамнезе у пациента длительная артериальная гипертония с повышением АД до 147/110 мм рт. ст., а также ожирение с индексом массы тела (ИМТ) — 37,98 кг/м<sup>2</sup> (рост — 185 см, вес — 130 кг).

В приемном покое состояние тяжелое. АД — 100/60 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 94%.

На ЭКГ: синусовая тахикардия. Признаки перегрузки правого желудочка в виде отрицательных зубцов Т в V2-V4.

Уровень тропонина несколько повышен до 0,053 нг/мл (норма — до 0,05 нг/мл).

Выполненная компьютерная томографическая ангиография продемонстрировала наличие двусторонней тромбоэмболии ветвей правой и левой легочных артерий с неравномерным стенозированием просвета, а местами и окклюзией.

Госпитализирован на реанимационную койку в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ). При перекладывании на кровать в ПРИТ произошло резкое ухудшение состояния, дестабилизация гемодинамики, снижение АД до 80/54 мм рт. ст. и SpO<sub>2</sub> до 83%.

Нестабильность гемодинамики позволила оценить категорию риска ТЭЛА как высокую. Выставлены показания для ТЛТ. Противопоказаний для введения тромболитиков не было, поэтому проведена системная ТЛТ неиммунной рекомбинантной стафилокиназой в дозе 15 мг внутривенным болюсом. В последующем проводилась внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. В течение нескольких часов гемодинамика стабилизировалась.

Пациент дообследован в условиях ПРИТ: проведены эхокардиоскопия (ЭхоКС) и ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей (УЗДГ).

При эхокардиографии от 15.03.2024: правый желудочек — 3,8 см, систолическое давление в легочной артерии — 52 мм рт. ст., легочная гипертензия 2-й стадии.

УЗДГ вен от 15.03.2024: окклюзия вен — общей, поверхностной и глубокой бедренной, подколенной, задней большеберцовой и малоберцовой, суральных вен на правой нижней конечности.

Пациент осмотрен ангиохирургом 15.03.2024, выставлен диагноз «Острый тромбоз глубоких вен правой нижней конечности».

Через сутки состояние оставалось стабильным, пациент переведен в кардиологическое отделение. В процессе обсуждения тактики антикоагулянтной терапии был проведен анализ на выявление мутаций (полиморфизмов) в геноме. Результат от 26.03.2024: выявлена мутация гена метилентетрагидрофтолагредуктазы (*MTHFR*) — гетерозигота, мутация гена ингибитора активатора плазминогена PAI-I — мутантная гомозигота. Вероятно, именно эти генетические дефекты лежали в основе склонности к тромбообразованию, которая реализовалась после длительного авиаперелета. В связи с этим в антикоагулянтной терапии предпочтение было отдано антагонисту витамина К — варфарину с целевым международным нормализованным отношением (МНО) — 2,0-3,0.

В дальнейшем пациент выписан в удовлетворительном состоянии с подобранной дозой варфарина и целевым уровнем МНО под наблюдение участкового терапевта. При контрольном обследовании перед выпиской при ЭхоКС систолическое давление в легочной артерии было в пределах нормы, при УЗДГ — частичная реканализация тромботических масс в венах правой нижней конечности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует эффективность использования неиммунной рекомбинантной стафилокиназы при лечении массивной ТЭЛА у пациента с наследственной тромбофилией. Применение препарата позволило быстро достичь лизиса тромбов и восстановить перфузию в ветвях легочных артерий, что предотвратило развитие критических осложнений. Данный подход подтверждает результаты ранее проведенных исследований, в которых сообщается о высокой эффективности данного тромболитика при лечении ТЭЛА.

Тем не менее лечение пациентов с наследственной тромбофилией представляет собой сложную задачу. После успешного тромболитического лечения необходимы дополнительные меры для предотвращения рецидива, так как генетическая предрасположенность к тромбообразованию сохраняется [10, 11]. В данной ситуации показано пожизненное назначение оральных антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К для снижения риска повторных эпизодов тромбозов и тромбоэмболий.

Следует отметить, что у пациентов с наследственной тромбофилией повышен риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. При применении антикоагулянтов у таких пациентов необходим регулярный мониторинг коагулограммы и контроль дозировки препаратов с целью минимизации риска геморрагических осложнений и повышения безопасности лечения.

Применение ТЛТ у пациентов с наследственной тромбофилией требует взвешенного подхода, учитывающего как необходимость быстрого восстановления кровотока, так и долговременную профилактику рецидивов [3, 12].

Данный клинический случай подтверждает, что применение неиммунной рекомбинантной стафилокиназы для ТЛТ при массивной ТЭЛА у пациента с наследственной тромбофилией является эффективным методом, способствующим быстрой деградации тромба и восстановлению кровотока. Своевременное применение рекомбинантной стафилокиназы позволило стабилизировать состояние пациента в короткие сроки, подтвердив его высокую эффективность в неотложной терапии. Для пациентов с наследственной тромбофилией важно последующее использование антикоагулянтов для снижения риска рецидивов тромбозов и ТЭЛА. Терапия требует индивидуального подхода и мониторинга показателей коагуляции из-за повышенного риска кровотечений. Таким образом, сочетание ТЛТ и длительной антикоагулянтной профилактики представляет собой оптимальный комплексный подход, повышающий выживаемость и качество жизни пациентов с наследственной тромбофилией. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ физических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

# 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. Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019; 6: 103-108.  
*Nikulina N. N., Terekhovskaya Yu. V.* Epidemiology of pulmonary artery thromboembolism in the modern world: analysis of morbidity, mortality and problems of their study. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2019. 6: 103-108. (In Russ.)
2. Константинов С. Л., Стрябкова Г. И., Басараб А. И., Кравчук В. Н. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023; 19 (5): 495-501.  
*Konstantinov S. L., Stryabkova G. I., Basarab A. I., Kravchuk V. N., et al.* Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of high-risk massive pulmonary artery thromboembolism in the early postoperative period for shrapnel wound of the thigh. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2023; 19 (5): 495-501. (In Russ.)
3. Попонина Т. М., Попонина Ю. С., Рябов В. В. Рецидивирующее течение тромбоэмболии легочной артерии и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: актуальные проблемы диагностики и лечения (клинический случай). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024; 39 (1): 194-201.  
*Poponina T. M., Poponina Yu. S., Ryabov V. V.* Recurrent course of pulmonary embolism and acute myocardial infarction without ST-segment elevation: current problems of diagnosis and treatment (clinical case). Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimentalnoi meditsiny. 2024; 39 (1): 194-201. (In Russ.)
4. Гусина А. А., Гусина Н. Б. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов. Медицинские новости. 2006; 9: 10-14.  
*Gusina A. A., Gusina N. B.* Genetic defects of pro- and anticoagulant proteins as risk factors for venous thrombosis. Meditsinskie novosti. 2006; 9: 10-14. (In Russ.)
5. Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (11): 6157.  
*Kirienko A. I., Leontev S. G., Yarovaya E. B., et al.* Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2024; 29 (11): 6157. (In Russ.)
6. Kirienko A. I., Leontyev S. G., Tereschenko S. H., et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive

pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2025; 23 (2): 657-667.

7. Илюхин Е. А., Прохоров Г. Г., Жирновой В. М. Тромбофилия и венозные тромбозы (обзор литературы). Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2006; 3: 2-6.  
*Ilyukhin E. A., Prokhorov G. G., Zhirnovoi V. M.* Thrombophilia and venous thrombosis (literature review). Statsionarozameshchayuschiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya. 2006; 3: 2-6. (In Russ.)
8. Крючкова Н. М., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (10): 5173.  
*Kryuchkova N. M., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N.* Genetic factors in the development of pulmonary artery thromboembolism. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2022; 27 (10): 5173. (In Russ.)
9. Федорченко Ю. Л., Коренева Т. А., Рогате Т. Б., Рабинович Э. Л. и др. Массивная тромбоэмболия легочной артерии у молодой женщины с наследственной тромбофилией. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 130-133.  
*Fedorchenko Yu. L., Koreneva T. A., Rogate T. B., Rabinovich E. L., et al.* Massive pulmonary embolism in a young woman with hereditary thrombophilia. Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2016; 3: 130-133. (In Russ.)
10. Мяленка Е. В., Чурилов Л. П., Яблонский П. К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбоэмболии легочной артерии с учетом пола больных. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (4): 27-35.  
*Myalenka E. V., Churilov L. P., Yablonsky P. K.* Assessment of the frequency of registration of the main hereditary forms of thrombophilia in pulmonary artery thromboembolism taking into account the sex of patients. Krymskii zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoi meditsiny. 2016; 6 (4): 27-35. (In Russ.)
11. Тромбоэмболия легочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей. Под общей ред. академика РАН Л. С. Кокова. М.: РАН, 2022. С. 378.  
*Thromboembolism of the pulmonary artery. Classical diagnosis, the latest methods of prevention and treatment: a guide for doctors. under the general editorship of Academician of the Russian Academy of Sciences L. S. Kokov. Moscow: RAS, 2022; p. 378. (In Russ.)*
12. Oana V., Badulescu P., Sirbu D., Filip N. Hereditary Thrombophilia in the Era of COVID-19. Healthcare. 2022; 10 (6): 993-993.

# Сведения об авторах:

Азизова Гульшат Дамировна, заведующая кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии, Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29А; husnetdinova@bk.ru  
Дубова Александра Викторовна, к.м.н., доцент, заместитель главного врача по медицинской части, Бюджетное учреждение

Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29А; dubova-sasha@mail.ru

**Трофимов Николай Александрович**, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по хирургии, Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29А; nikolai.trofimov@mail.ru

**Романов Егор Геннадьевич**, студент 6-го курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»; Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15; romanov10a3@mail.ru

**Салахова Гульсина Рамисовна**, студентка 5-го курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»; Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15; gulsina.salakhova@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Gulshat D. Azizova**, Head of the Cardiology Department with Intensive Care Unit, Budgetary institution of the Chuvash Republic Republican

Cardiological Dispensary of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 29A Fedora Gladkova str., Cheboksary, 428020, Russia; husnetdinova@bk.ru

**Alexandra V. Dubova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Medical Officer, Budgetary institution of the Chuvash Republic Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 29A Fedora Gladkova str., Cheboksary, 428020, Russia; dubova-sasha@mail.ru

**Nikolai A. Trofimov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Budgetary institution of the Chuvash Republic Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 29A Fedora Gladkova str., Cheboksary, 428020, Russia; nikolai.trofimov@mail.ru

**Egor G. Romanov**, 6th year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia; romanov10a3@mail.ru

**Gulsina R. Salakhova**, 5th year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia; gulsina.salakhova@mail.ru

Поступила/Received 12.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 10.03.2025

Принята в печать/Accepted 12.03.2025



# Диагностика аутоиммунного гастрита у лиц с различным статусом инфицирования *Helicobacter pylori*: система поддержки принятия врачебных решений

А. В. Губанова<sup>1</sup> ✉

М. А. Ливзан<sup>2</sup>

С. И. Мозговой<sup>3</sup>

Д. В. Турчанинов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Городская поликлиника № 8, Омск, Россия, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [anasta589@rambler.ru](mailto:anasta589@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5989-6804>

<sup>2</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, Scopus Author ID: 8624132700, Researcher ID: M-6121-2016

<sup>4</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [omskgsen@yandex.ru](mailto:omskgsen@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>, Scopus Author ID: 15052616900, Researcher ID: V-7732-2017

## Резюме

**Введение.** Аутоиммунное воспаление в слизистой оболочке желудка и инфекция *Helicobacter pylori* являются основными этиологическими факторами хронического гастрита. Диагностика бактерии *H. pylori* регламентирована клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом, в то время как верификация аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка нередко запаздывает. Дополнительную сложность в диагностике аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка представляет сочетание с *H. pylori* ввиду смещения внимания клинициста только на данный этиологический фактор без поиска других возможных причин хронического гастрита. С учетом этого особую актуальность имеет разработка системы поддержки принятия врачебных решений для улучшения верификации аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori*.

**Цель работы.** Выделить диагностически значимые клинические, эндоскопические, морфологические признаки аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori* с последующей разработкой системы поддержки принятия врачебных решений.

**Материалы и методы.** Было выполнено открытое когортное исследование методом поперечного среза, включающее 124 участника с хроническим гастритом. Учитывая наличие аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка и статус инфицирования бактерией *H. pylori*, все пациенты были разделены на три группы: основная группа состояла из 35 пациентов с аутоиммунным воспалением в слизистой оболочке желудка, группа сравнения 1 — из 38 больных с аутоиммунным воспалением в слизистой оболочке желудка + *H. pylori*-ассоциированный гастрит, группа сравнения 2 — 51 пациент с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Для оценки диагностической значимости признаков с целью диагностики аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка применялась теорема Байеса. Всем участникам исследования проводились оценка наличия гастроинтестинальных симптомов с применением Гастроэнтерологического опросника GSRS, а также анализ встречаемости проявлений анемического, сидеропенического синдромов, дефицита витамина B<sub>12</sub> как в дебюте заболевания, так и на момент включения в исследование, с оценкой их диагностической значимости для аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка. Выполнен расчет информативности данных коморбидности аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка с другими аутоиммунными заболеваниями, включая анализ полученной ранее терапии сопутствующей патологии. Проведен расчет диагностической значимости данных лабораторной диагностики, результатов эндоскопического и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

**Результаты.** Определены диагностически значимые признаки наличия аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori*: женский пол, проявления синдрома диспепсии (отрыж-

ка воздухом, а также кислым или горьким содержимым, тошнота, ощущение распирания, переполнения в эпигастральной области), симптомы дефицита витамина B<sub>12</sub>, анемического и сидеропенического синдромов, наличие аутоиммунного тиреоидита, витилиго, сахарного диабета 1-го типа, снижение значений гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците, снижение показателей обмена железа и витамина B<sub>12</sub>, присутствие эндоскопических и гистологических признаков атрофии и кишечной метаплазии в теле желудка.

**Заключение.** По итогам исследования была разработана система поддержки принятия врачебных решений для выявления аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка у пациентов с различным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*. Создана модель оценки риска наличия аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке желудка в двух вариантах, отличающихся объемом используемых признаков, способная помочь практикующему врачу в выявлении пациентов группы риска уже при первичном визите.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит, диагностическая значимость, диспепсия, анемия, дефицит витамина B<sub>12</sub>, атрофия, псевдопилорическая метаплазия

**Для цитирования:** Губанова А. В., Ливзан М. А., Мозговой С. И., Турчанинов Д. В. Диагностика аутоиммунного гастрита у лиц с различным статусом инфицирования *Helicobacter pylori*: система поддержки принятия врачебных решений. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 92-98. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.014>

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

## Diagnosis of autoimmune gastritis in patients with different status of *Helicobacter pylori* infection: a medical decision support system

Anastasia V. Gubanova<sup>1</sup> ✉

Maria A. Livzan<sup>2</sup>

Sergei I. Mozgovoi<sup>3</sup>

Denis V. Turchaninov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Polyclinic No. 8, Omsk, Russia, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [anasta589@rambler.ru](mailto:anasta589@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5989-6804>

<sup>2</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [ogmapath@mail.ru](mailto:ogmapath@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, Scopus Author ID: 8624132700, Researcher ID: M-6121-2016

<sup>4</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [omskgsen@yandex.ru](mailto:omskgsen@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>, Scopus Author ID: 15052616900, Researcher ID: V-7732-2017

### Abstract

**Background.** Autoimmune inflammation in the gastric mucosa and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection are the main etiologic factors of chronic gastritis. Diagnostics of *H. pylori* bacteria is regulated by clinical guidelines for the management of patients with gastritis and duodenitis, while verification of autoimmune inflammation in the gastric mucosa is often delayed. An additional difficulty in the diagnosis of autoimmune inflammation in the gastric mucosa is the combination with *H. pylori*, due to the shift of the clinician attention only to this etiologic factor without searching for other possible causes of chronic gastritis. Taking this into account, the development of a system for supporting medical decision support system to improve the verification of autoimmune inflammation in the gastric mucosa in individuals with different status of *H. pylori* infection is of particular relevance.

**Objective.** To identify diagnostic significant clinical, endoscopic and morphological signs of autoimmune inflammation in the gastric mucosa in patients with different statuses of *H. pylori* infection, followed by the development of a medical decision support system.

**Materials and methods.** An open, cohort, cross-sectional study was performed with the 124 subjects with chronic gastritis. Considering the presence of autoimmune inflammation in the gastric mucosa and the status of infection *H. pylori*, all patients were divided into three groups: the main group consisted of 35 patients with autoimmune inflammation in the gastric mucosa, comparison group 1 — 38 patients with autoimmune inflammation in the gastric mucosa + *H. pylori*-associated, comparison group 2 — 51 patients with *H. pylori*-associated gastritis. To assess the diagnostic significance of the signs for the purpose of diagnosis Autoimmune inflammation in the gastric mucosa was used Bayes' theorem. All study participants were assessed for the presence of gastrointestinal symptoms using the GSRs questionnaire, as well as an analysis of the incidence of manifestations of anemic, sideropenic syndromes, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, both at the onset of the disease and at the time of inclusion in the study, with an assessment of their diagnostic significance for autoimmune inflammation in the gastric mucosa. The calculation of the informativeness of the data on the comorbidity of autoimmune inflammation in the gastric mucosa with other autoimmune diseases was performed, including an analysis of previously received therapy for concomitant pathology. The calculation of the diagnostic significance of results of laboratory studies, endoscopic and morphological examination of biopsies of the gastric mucosa was performed.

**Results.** Diagnostic significant signs of the presence of autoimmune inflammation in the gastric mucosa in patients with different status of *H. pylori* infection were determined: female gender, manifestations of dyspepsia syndrome (belching of air, as well as acidic or bitter contents, nausea, a feeling of distension, fullness in the epigastric), symptoms of vitamin B<sub>12</sub> deficiency, anemic and sideropenic syndromes, the presence of autoimmune thyroiditis, vitiligo, type 1 diabetes mellitus, decreased hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration values, decreased iron and vitamin B<sub>12</sub>, the presence of endoscopic and histological signs of atrophy and intestinal metaplasia of the body of the stomach.

**Conclusion.** Based on the results of the study, a medical decision support system was developed to detect autoimmune inflammation in the gastric mucosa in patients with different status of *H. pylori* infection. A model for assessing the risk of the presence of autoimmune inflammation in the gastric mucosa has been created in two versions, differing in the volume of the signs used, which can help a practicing physician in identifying patients at risk already during the initial visit.

**Keywords:** autoimmune gastritis, diagnostic significance, dyspepsia, anemia, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, atrophy, pseudopyloric metaplasia

**For citation:** Gubanova A. V., Livzan M. A., Mozgovoi S. I., Turchaninov D. V. Diagnosis of autoimmune gastritis in patients with different status of *Helicobacter pylori* infection: a medical decision support system. Lechaschi Vrach. 2025; 4 (28): 92-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.014>

**Conflict of interests.** Not declared.

**А**утоиммунный гастрит (АИГ) — хроническое иммуноопосредованное заболевание с вовлечением тела и дна желудка, с последующим развитием и прогрессированием гипергастринемии на фоне поражения кислотопродуцирующего эпителия, с дальнейшим развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), дефицитом витаминов и микроэлементов.

Важной проблемой остается поздняя диагностика АИГ, ассоциированная с отсутствием патогномоничных для данной патологии клинических проявлений, которые на ранних стадиях могут протекать и вовсе бессимптомно [1, 2]. Вклад инфекции *Helicobacter pylori* в патогенез АИГ остается дискуссионным, четко не установлено, является ли бактерия *H. pylori* триггером иммуноопосредованного воспаления в СОЖ. Однако зачастую возможно сочетание этих двух причин хронического гастрита (ХГ) у одного пациента, и тогда клиницисту наряду с диагностикой присутствия инфекции *H. pylori* необходимо не пропустить наличие аутоиммунного воспаления в теле желудка [3, 4].

В связи с этим особую актуальность приобретает разработка системы поддержки принятия врачебных решений для повышения диагностики АИГ.

Целью данного исследования было выделить диагностически значимые клинические, эндоскопические, морфологические признаки АИГ у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori* с последующей разработкой системы поддержки принятия врачебных решений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с включением 124 участников. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России.

### Критерии включения:

1. Возраст (от 18 до 75 лет).
2. Установленный диагноз ХГ, для пациентов основной группы — аутоиммунный гастрит. Для группы сравнения 1 — *H. pylori*-ассоциированный + аутоиммунный гастрит. Для группы сравнения 2 — *H. pylori*-ассоциированный гастрит.
3. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

1. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
2. Перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте.
3. Противопоказания к эндоскопическому исследованию.
4. Беременность, период грудного вскармливания.
5. Низкая комплаентность.
6. Онкологические заболевания.

7. Тяжелые сопутствующие заболевания — артериальная гипертензия III степени, некорригированная, сахарный диабет (СД), декомпенсированный, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, наличие в анамнезе инфарктов и инсультов.

8. Прием препаратов/биологически активных добавок к пище, способных индуцировать лекарственную гастропатию.

На этапе скрининга пациентам была проведена экспертная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с функцией близкого фокуса NBI, с применением видеогастроскопа Olympus CF — HQ 190. Во время выполнения ЭГДС всем обследуемым проводился быстрый уреазный тест на *H. pylori* с использованием тест-системы Biohit, а также забор гастробиоптатов согласно системе OLGA [5]. Дополнительно всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся иммуноферментный анализ крови на наличие иммуноглобулинов класса G к *H. pylori*. При постановке диагноза ХГ мы опирались на действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом, утвержденные Минздравом России [6].

С учетом выявления аутоиммунного воспаления в СОЖ и статуса инфицирования *H. pylori* все участники исследования были разделены на три группы: основная состояла из больных АИГ, группа сравнения 1 включала пациентов с *H. pylori*-ассоциированным + аутоиммунным гастритом, группа сравнения 2 — *H. pylori*-ассоциированный гастрит.

Для анализа наличия и интенсивности гастроинтестинальных симптомов у пациентов с ХГ в дебюте и на момент включения в исследование применялся валидированный Российским межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) опросник GSRS [7]. Всем пациентам, включенным в исследование, оценивались наличие и интенсивность симптомов анемического и сидеропенического синдромов, а также проявлений дефицита витамина B<sub>12</sub> на основе четырехбалльной шкалы выраженности, где 3 балла — сильно беспокоящие симптомы.

При анализе данных анамнеза заболевания внимание уделялось информации о дебюте проявлений синдрома диспепсии, анемического и сидеропенического синдромов и дефицита витамина B<sub>12</sub>. Расспрос также включал сбор данных о проводимой ранее лабораторной и инструментальной диагностике и ее результатах. При уточнении лекарственного анамнеза фиксировалась информация о получаемом ранее и в настоящий момент медикаментозном лечении, а также о проводимой ранее эрадикационной терапии и ее эффективности. Из исследования исключались пациенты, принимавшие в течение последних 6 месяцев такие лекарственные препараты, как нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты, цитостатики, глюкокортикостероиды и др. [8] ввиду риска развития лекарственной гастропатии. При расспросе участников исследования о сопутствующей патологии акцент был сделан на коморбидность ХГ с аутоиммунными заболеваниями.



При физикальном исследовании проводилась оценка цвета, тургора, влажности кожных покровов, при глубокой пальпации фиксировалась информация о наличии болезненности живота, присутствии симптомов со стороны желчного пузыря, данные о пальпации печени и поджелудочной железы.

Лабораторная диагностика включала общий анализ крови (ОАК) с оценкой эритроцитарных индексов, определение показателей обмена железа — ферритин, сывороточное железо, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), а также уровней витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, витамина D, а также антител к париетальным клеткам желудка (IgG) и внутреннему фактору Касла.

Оценка биоптатов СОЖ проводилась на основании Российского пересмотра Международной классификации ХГ, в результатах исследования гастробиоптатов были отражены данные о степени и стадии гастрита от 0 до IV.

Для анализа диагностической значимости выявленных клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических признаков был выполнен анализ их информативности для верификации АИГ с применением теоремы Байеса [9] на когорте больных ХГ, включенных в исследование. На основании теоремы Байеса проводилась количественная оценка роли каждого определенного признака (S) для постановки диагноза АИГ (D). Математическое определение условной вероятности признака S при данном заболевании D рассчитывалось в виде:

$$P(S|D) = \frac{P(S \cap D)}{P(D)}, \text{ случай } P(D) = 0 \text{ исключался.}$$

Под значением элемента S принимались любые данные о пациенте (клинические проявления, сопутствующая аутоиммунная патология, анамнез по лекарственной терапии, лабораторные данные, эндоскопические и морфологические результаты). При этом обозначение P(S|D) означает вероятность наличия симптома (S) при данном заболевании (D), а также в каком проценте случаев встречается данный симптом.

Основная формула Байеса представлена в виде:

$$P(D|S) = \frac{P(S|D) P(D)}{P(S)}, \text{ } P(D) \text{ и } P(S) \text{ не равны нулю.}$$

P(D|S) представляет собой конечную вероятность наличия у пациента заболевания, в нашем случае АИГ.

Среди данных, полученных при вычислении на основе формулы Байеса, важное значение имеет отношение правдоподобия (L), означающее информативность и специфичность конкретного признака для данного заболевания. При значении L > 1 признак относился к информативным, встречаясь при этом более чем в половине случаев у пациентов с данным заболеванием.

Проведя анализ результатов, полученных в ходе исследования, мы разработали алгоритм вероятностной оценки наличия аутоиммунного воспаления в СОЖ в зависимости от определенного симптомокомплекса (система поддержки принятия врачебных решений), что поможет клиницистам на амбулаторном приеме в принятии решения о дообследовании пациента в отношении верификации аутоиммунного воспаления СОЖ.

Значения информативности признака для выявления АИГ в тексте представлены в скобках, где первыми приводятся данные для АИГ без инфицирования *H. pylori*, а вторыми — для АИГ в сочетании с *H. pylori*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста пациентов с ХГ, включенных в исследование, была 56 [47,5; 65] лет. По гендерному составу среди больных АИГ отмечалось превалирование женщин — 64 (87,7%)

по сравнению с мужчинами — 9 (12,3%). Определение информативности данного признака с использованием теоремы Байеса выявило, что женский пол является диагностически значимым фактором риска развития АИГ (L = 1,017, L = 1,061).

Анализ интенсивности и распространенности гастроинтестинальных симптомов проводился с применением специфического опросника «Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов» (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS). Среди симптомов постпрандиального дистресс-синдрома у 80% пациентов с АИГ и 76,3% больных АИГ в сочетании с *H. pylori* отмечались жалобы на чувство распирания, переполнения в верхних отделах живота, имеющие диагностическую ценность (L = 1,074, L = 1,024). Наряду с этим проявления синдрома эпигастральной боли, встречающиеся у большинства пациентов с АИГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* (74,3% и 84,2%), при расчете отношения правдоподобия по формуле Байеса не обладали информативностью для изучаемого заболевания (L = 0,868, L = 0,971).

Для АИГ в сочетании с *H. pylori* диагностическая значимость была установлена для таких симптомов, как отрыжка кислым или горьким содержимым, определявшаяся в 63,2% случаев (L = 1,074), тошнота — 57,9% (L = 1,018), отрыжка воздухом — 73,6% (L = 1,043). Напротив, для АИГ с негативным статусом *H. pylori* данные жалобы при расчете по формуле Байеса не показали информативности.

У пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* были отмечены симптомы кишечной диспепсии, из них чаще встречались жалобы на метеоризм, определявшиеся в 74,2% и 73,6% случаев (L = 1,353, L = 1,342), урчание в животе — 71,4% и 78,9% (L = 1,457, L = 1,611), диарейный синдром — 34,2% и 44,7% (L = 1,943, L = 1,968). Дополнительно была установлена информативность для АИГ в отношении симптомов синдрома запора (L = 1,258) в отличие от АИГ + *H. pylori* (L = 0,994).

У пациентов с АИГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* диагностическая значимость была выявлена для симптомов, относящихся к анемическому синдрому: общая слабость, повышенная утомляемость, встречающаяся в 88,6% и 81,6% случаев (L = 3,011, L = 2,774), головокружение — 65,7% и 55,3% (L = 3,189, L = 2,523), одышка при привычной физической нагрузке — 57,1% и 44,7% (L = 4,163, L = 3,259) и учащенное сердцебиение — 68,6% и 55,3% (L = 3,497, L = 2,818). Среди проявлений сидеропенического синдрома наибольшую диагностическую ценность для пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* имели жалобы на сухость кожных покровов, которые были выявлены у 77,1% и 71,1% больных (L = 2,314, L = 2,132), сухость и ломкость волос — 68,6% и 63,2% (L = 4,996, L = 4,602), ломкость и истончение ногтей — 51,4% и 52,6% (L = 4,371, L = 4,474), ангулярный стоматит и заеды — 40% и 31,6% (L = 2,914, L = 2,301).

Высокая диагностическая значимость для АИГ с различным статусом инфицирования *H. pylori* была установлена для проявлений дефицита витамина В<sub>12</sub>, таких как жжение языка, встречающееся у 40% и 31,6% пациентов (L = 20,000, L = 15,789), парестезии конечностей — 54,3% и 44,7% (L = 5,537, L = 4,563), онемение в конечностях — 65,7% и 50% (L = 8,379, L = 6,375).

При изучении данных анамнеза жизни было выявлено, что 47,5% пациентов с АИГ и 55,2% с АИГ в сочетании с *H. pylori* имели сопутствующую аутоиммунную патологию, такую как аутоиммунный тиреоидит (АИТ), данный признак имел диагностическую значимость для изучаемого заболевания (L = 2,331, L = 2,818). Наряду с АИТ информативностью для АИГ при использовании теоремы Байеса обладали СД 1-го типа (L = 1,000, L = 1,342) и витилиго (L = 1,429, L = 2,632).

Оценка лекарственного анамнеза в исследуемых группах показала, что наибольшей ценностью для диагностики АИГ являлся прием витамина B<sub>12</sub> вследствие его дефицита (L = 22,857, L = 13,158), а также препаратов железа (L = 5,586, L = 3,803). В 20% и 34,2% случаев у пациентов с АИГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* отмечался прием левотироксина по поводу гипотиреоза на фоне АИТ, показавший диагностическую значимость для данного заболевания (L = 1,457, L = 2,492). Среди 24,2% обследуемых с АИГ в сочетании с *H. pylori* выявлен отягощенный наследственный анамнез по раку желудка, данный признак оказался информативным (L = 1,342).

При объективном осмотре диагностическая значимость была определена для проявлений анемического синдрома в виде бледности (L = 5,464, L = 3,355) и снижения тургора, сухости кожных покровов (L = 6,557, L = 4,026). Среди результатов пальпаторного исследования живота не получено информативных признаков для диагностики аутоиммунного воспаления в СОЖ.

При оценке данных результатов ОАК установлено, что наиболее диагностически значимыми для АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* были такие изменения, как снижение уровня эритроцитов, встречающееся в 8,6% и 13,2% случаев (L = 4,371, L = 6,711), снижение уровня гемоглобина – 31,4% и 42,1% (L = 5,343, L = 7,158), изменение эритроцитарных индексов: снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) (L = 4,954, L = 4,295) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) (L = 10,200, L = 8,053), а также среднего объема эритроцитов (MCV) (L = 2,186, L = 2,852). Таким образом, по данным ОАК наиболее информативными для аутоиммунного воспаления в СОЖ были признаки гипохромной микроцитарной анемии.

При анализе результатов дообследования показателей обмена железа у 74,3% и 73,7% пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* было выявлено диагностически значимое снижение уровня ферритина (L = 2,706, L = 2,684), снижение данного показателя расценивалось при уровне менее 30 мг/дл [10]. Информативность в отношении верификации аутоиммунного воспаления в СОЖ была установлена для таких показателей, как снижение уровня сывороточного железа, определяющееся у 42,8% и 39,5% пациентов с АИГ с различным статусом инфицирования *H. pylori* (L = 5,464, L = 5,033), повышение значений трансферрина – 20% и 15,8% (L = 5,100, L = 4,026) и ОЖСС – 37,1% и 34,2% (L = 5,100, L = 4,362).

Наибольшая диагностическая значимость для АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* среди лабораторных данных была выявлена в отношении снижения уровня витамина B<sub>12</sub>, встречавшегося у 68,1% и 36,8% пациентов (L = 19,671, L = 9,395). При анализе информативности результатов значений уровня фолиевой кислоты (L = 7,286; L = 6,711) и витамина D (L = 1,227; L = 1,483) было выявлено, что диагностическое значение имеет снижение этих показателей для верификации аутоиммунного воспаления в СОЖ.

Всем больных с ХГ, включенным в данную работу, было выполнено эндоскопическое исследование аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI. При анализе полученных результатов у всех пациентов с АИГ определялись эндоскопические признаки атрофических изменений в теле желудка, имеющие диагностическую значимость (L = 1,851, L = 1,839). При этом у пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* дополнительно в 71% случаев визуализировались данные за атрофию и в антральном отделе, обладающие информативностью (L = 1,342).

Важную роль в нашем исследовании имело гистологическое исследование биоптатов СОЖ с забором по системе OLGA.

У пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* в 94,2% и 94,7% случаев в теле желудка были выявлены признаки псевдопилорической метаплазии, обладающие высокой информативностью для АИГ (L = 15,543, L = 16,105), также у 82,8% и 73,68% обследуемых определялись изменения в теле желудка, характерные для полной кишечной метаплазии типа I с диагностической значимостью (L = 2,301, L = 1,978). Дополнительно у пациентов со смешанным генезом ХГ (АИГ и бактерия *H. pylori*) наряду с наличием атрофии в слизистой оболочке тела желудка в 44,7% случаев были выявлены изменения в СОЖ антрального отдела, характерные для полной кишечной метаплазии типа I, однако без диагностической значимости (L = 0,570).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании выявленных признаков АИГ у пациентов, включенных в исследование, нами была сформирована модель оценки риска наличия аутоиммунного воспаления у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в помощь клиницистам в принятии решения о проведении целенаправленного обследования для подтверждения аутоиммунного процесса в СОЖ. С учетом выявленных диагностически значимых признаков было предложено два варианта данной модели, с разницей в количестве используемых методов исследования.

Первый вариант системы поддержки принятия врачебных решений включает в себя 23 информативных для АИГ признака, основанных на данных клинических симптомов, анамнеза и ОАК. При анализе гендерных различий среди пациентов, включенных в исследование, наблюдалось преобладание женского пола, признак имел диагностическую значимость. По данным литературы, АИГ встречается преимущественно у женщин по сравнению с мужчинами в соотношении 3:1 [11].

Среди клинических симптомов информативными для АИГ были такие проявления диспепсии, как отрыжка воздухом, кислым или горьким содержимым и тошнота, сочетающиеся с жалобами на распирание, переполнение в верхних отделах живота после приема небольшого объема пищи. Развитие гипохлоридрии при АИГ потенцирует задержку опорожнения желудка, а также нарушает процессы переваривания желудочного содержимого, вызывая чувство раннего насыщения, вздутие живота и дискомфорт после еды [12, 13].

Среди симптомов анемического и сидеропенического синдромов в модель оценки риска вошли следующие диагностически значимые проявления: общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при привычной физической нагрузке, сухость кожных покровов, сухость и ломкость волос, истончение ногтей. Из числа информативных симптомов дефицита витамина B<sub>12</sub> были включены жалобы на ангулярный стоматит, заеды, чувство онемения, парестезии в конечностях, а также жжение языка. Клиническая картина АИГ может протекать как бессимптомно, так и с выраженными проявлениями диспепсического синдрома, либо же манифестировать с проявлениями дефицита железа или витамина B<sub>12</sub> [14, 15]. В модель оценки риска также была включена информация о наличии в анамнезе приема препаратов железа, а также курсов цианокобаламина в связи с дефицитом витамина B<sub>12</sub>.

К информативным данным, которые были включены в систему поддержки принятия врачебных решений, относится наличие коморбидности АИГ с другой аутоиммунной патологией. По результатам нашего исследования к данным заболеваниям имели отношения АИТ, витилиго, СД 1-го типа. По результатам ОАК в модель оценки риска были включены высокоинформативные показатели для АИГ: уровень гемоглобина и значение МСНС.

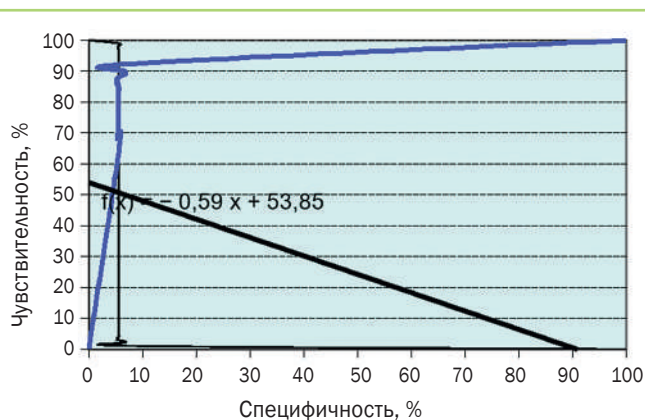


Рис. 1. ROC-кривая для модели «Оценка индивидуального риска наличия аутоиммунного гастрита у инфицированных *H. pylori*» с 23 признаками, построенная на экзаменационной выборке (n = 60) [предоставлено авторами] / ROC-curve for the model «Assessment of individual risk of autoimmune gastritis in individuals infected with *H. pylori*» with 23 signs, constructed on the examination sample (n = 60) [provided by the authors]

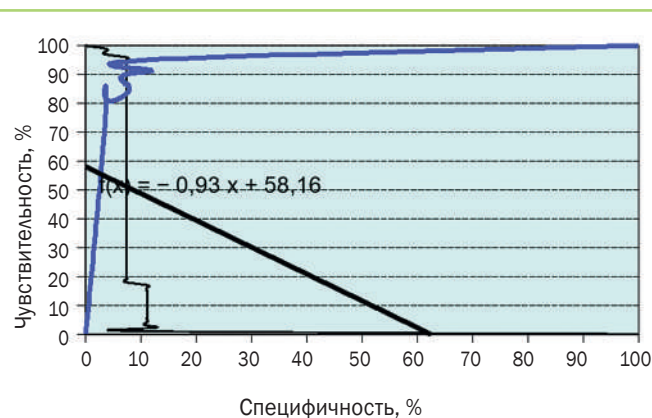


Рис. 2. ROC-кривая для модели «Оценка индивидуального риска наличия аутоиммунного гастрита у инфицированных *H. pylori*» с 32 признаками, построенная на экзаменационной выборке (n = 60) [предоставлено авторами] / ROC-curve for the model «Assessment of individual risk of autoimmune gastritis in individuals infected with *H. pylori*» with 32 signs, constructed on the examination sample (n = 60) [provided by the authors]

Операционные характеристики разработанного диагностического теста были проанализированы на экзаменационной выборке, включающей 60 человек. Диагностическая чувствительность (Se) составила 90,2% (82,5-98,0%), диагностическая специфичность (Sp) — 94,4% (88,5-100,0%), диагностическая эффективность — 91,5 (84,3-98,8%), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 97,4% (93,2-100,0%), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 81,0% (70,7-91,2%).

Нами был проведен ROC-анализ с построением характеристической кривой (рис. 1). Наилучшие результаты модель оценки риска наличия АИГ показывает при точке отсечения, равной 5 (критерий принятия решения). Показатель AUC, составивший 92,3%, отражает отличную дискриминацию и качество прогноза.

Данный вариант системы поддержки принятия врачебных решений будет полезен практикующим врачам при первичном контакте с пациентом и поможет, базируясь на данных опроса, объективного осмотра и результатов ОАК, сориентироваться в необходимости дальнейшего дообследования больного. Клиницист, предполагая наличие АИГ на основе модели оценки риска, сможет направить пациента не только на дополнительное серологическое исследование крови на антитела к париетальным клеткам желудка, но и рекомендовать проведение ЭГДС, указав на наличие высокого риска наличия аутоиммунного воспаления в СОЖ для привлечения внимания эндоскописта к зоне тела и дна желудка.

Более развернутый вариант модели оценки риска состоит из 32 показателей и включает в себя вышеперечисленные данные, а также результаты биохимического анализа крови с определением уровня сывороточного железа, ферритина, ОЖСС, трансферрина и витамина B<sub>12</sub>. Среди результатов, полученных при проведении экспертной ЭГДС, в систему поддержки принятия врачебных решений были добавлены информативные эндоскопические признаки наличия атрофии и кишечной метаплазии, визуализированные в теле желудка, а также данные за мультифокальный атрофический гастрит. По результатам

гистологического исследования биоптатов СОЖ наиболее диагностически значимыми для АИГ, вошедшими в модель оценки риска, были признаки псевдопилорической метаплазии, а также полной кишечной метаплазии типа I в теле желудка.

Была проведена оценка операционных характеристик полученного диагностического теста на экзаменационной выборке, состоявшей из 60 человек, получены следующие данные: Se составила 90,0% (83,6-96,4%), Sp — 92,6% (87,0-98,2%), диагностическая эффективность — 90,8% (84,6-97,0%), ПЦПР — 96,4% (92,4-100,0%), ПЦОР — 80,6 (72,2-89,1%).

Проведенный ROC-анализ с построением характеристической кривой (рис. 2) свидетельствует о том, что наилучшие результаты разработанная модель оценки риска демонстрирует при точке отсечения, равной 18 (критерий принятия решения). Показатель AUC 91,3% указывает на отличную дискриминацию и качество прогноза.

## ВЫВОДЫ

Создание системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на выявлении диагностически значимых признаков наличия АИГ у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori*, позволит клиницистам получить дополнительные основания для дальнейшего дообследования с целью верификации аутоиммунного воспаления в СОЖ у больных из групп риска. Разработанная модель оценки риска АИГ у лиц, инфицированных *H. pylori*, в двух вариантах позволит рассчитать шансы наличия аутоиммунного воспаления в СОЖ при разном объеме обследований. ЛВ

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Губанова А. В., Ливзан М. А.  
Концепция и дизайн исследования — Ливзан М. А., Мозговой С. И.  
Написание текста — Губанова А. В.  
Сбор и обработка материала — Губанова А. В., Турчанинов Д. В.  
Анализ материала — Губанова А. В., Ливзан М. А., Турчанинов Д. В., Мозговой С. И.  
Редактирование — Ливзан М. А., Турчанинов Д. В., Мозговой С. И.



Утверждение окончательного варианта статьи — Ливзан М. А.

# Contribution of authors:

Concept of the article — Gubanova A.V., Livzan M. A.

Study concept and design — Livzan M. A., Mozgovoi S. I.

Text development — Gubanova A. V.

Collection and processing of material — Gubanova A. V., Turchaninov D. V.

Material analysis — Gubanova A. V., Livzan M. A., Mozgovoi S. I., Turchaninov D. V.

Editing — Livzan M. A., Turchaninov D. V., Mozgovoi S. I.

Approval of the final version of the article — Livzan M. A.

## Литература/References

1. Губанова А. В., Ливзан М. А., Кролевец Т. С. и др. Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; (3): 112-119.  
*Gubanova A. V., Livzan M. A., Krolevets T. S., et al. Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; (3): 112-119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-112-119.*
2. Rodriguez-Castro K. I., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. Acta Biomed. 2018; 89 (8-S): 88-92. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7921.
3. Ливзан М. А., Гаус О. В., Мозговой С. И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (6): 427-432.  
*Livzan M. A., Gaus O. V., Mozgovoi S. I. Chronic atrophic gastritis: patient management. Russian Meditsinskoe obozrenie. 2021; 5 (6): 427-432. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432.*
4. Rugge M., Genta R. M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. Gut. 2024; 73 (3): 407-441. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331164.
5. Rugge M., Meggio A., Pennelli G., et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGa staging system. Gut. 2007; 56 (5): 631-636. DOI:10.1136/gut.2006.106666.
6. Клинические рекомендации. Гастрит и дуоденит. Рубрикатор КР. (обновлено 10.07.2024; процитировано 22.01.2025). Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2).  
Clinical recommendations. Gastritis and duodenitis. Rubricator of the CU. (updated 07/10/2024; accessed 01/22/2025). URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2). (In Russ.)
7. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Нева, 2002. 314 с.  
*Novik A. A. Guidelines for the study of quality of life in medicine. St. Petersburg: Neva, 2002. 314 pp. (In Russ.). ISBN 5-7654-2112-1.*
8. Bordin D. S., Livzan M. A., Gaus O. V., et al. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. Diagnostics. 2023; 13 (13): 2220. DOI: 10.3390/diagnostics13132220.
9. Ластед Л. Б. Введение в проблему принятия решений в медицине. М.: Мир. 1971; 282 с.  
*Lusted L. B. Introduction to medical decision making. M.: Mir, 1971; 282 pp. (In Russ.)*
10. DeLoughery T. G., Jackson C. S., Ko C. W., et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024; 22 (8): 1575-1583. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.03.046.
11. Мозговой С. И., Ливзан М. А., Кролевец Т. С. и др. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (6): 49-59.  
*Mozgovoi S. I., Livzan M. A., Krolevets T. S., et al. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (6): 49-59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59.*
12. Kalkan Ç., Soykan I. The Relations Among Serum Ghrelin, Motilin and Gastric Emptying and Autonomic Function in Autoimmune Gastritis. Am J Med Sci. 2018; 355 (5): 428-433. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.12.021.

13. Rossi R. E., Elvevi A., Sciola V., et al. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options. World J Gastroenterol. 2023; 29 (23): 3733-3747. DOI: 10.3748/wjg.v29.i23.3733.
14. Ливзан М. А., Гаус О. В., Мозговой С. И. и др. Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (39): 66-73.  
*Livzan M. A., Gaus O. V., Mozgovoi S. I., et al. Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles. Effektivnaya farmakoterapiya. 2021; 17 (39): 66-73. (In Russ.) DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73.*
15. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E., et al. Autoimmune gastritis. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8.

## Сведения об авторах:

**Губанова Анастасия Викторовна**, гастроэнтеролог, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 8»; Россия, 644052, Омск, ул. Багратиона, 10; ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; [anasta589@rambler.ru](mailto:anasta589@rambler.ru)

**Ливзан Мария Анатольевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)  
**Мозговой Сергей Игоревич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; [ogmapath@mail.ru](mailto:ogmapath@mail.ru)  
**Турчанинов Денис Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; [omskgsen@yandex.ru](mailto:omskgsen@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Anastasia V. Gubanova**, gastroenterologist, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region City Polyclinic No. 8; 10 Bagrationa str., Omsk, 644052, Russia; assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; [anasta589@rambler.ru](mailto:anasta589@rambler.ru)  
**Maria A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)  
**Sergei I. Mozgovoi**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; [ogmapath@mail.ru](mailto:ogmapath@mail.ru)  
**Denis V. Turchaninov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hygiene, Human Nutrition, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; [omskgsen@yandex.ru](mailto:omskgsen@yandex.ru)

Поступила/Received 03.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 10.03.2025

Принята в печать/Accepted 12.03.2025

# Бессонница и микробиота: клинико-патофизиологические взаимосвязи

В. А. Ахмедов<sup>1</sup> ✉

Т. Н. Федорова<sup>2</sup>

А. С. Исаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru),

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

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия, [t.fedorova@list.ru](mailto:t.fedorova@list.ru)

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, [annisa1@yandex.ru](mailto:annisa1@yandex.ru),

<https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>

## Резюме

**Введение.** Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании здоровья человека. Ось «мозг — кишечник» в настоящее время активно изучается. В процессе проведения исследований было отмечено, что микробиота кишечника демонстрирует циркадные ритмы, которые взаимодействуют с циркадными ритмами хозяина. Хроническая бессонница в свою очередь может нарушить микробные циркадные ритмы, тем самым влияя на состав и функцию микробиоты кишечника. Смена часовых поясов при джетлэг-синдроме способствует значительному увеличению массы тела и содержания глюкозы в крови за счет влияния на состав кишечного микробиома человека. При смене дня и ночи количество *Paraprevotella*, *Fusobacterium* и *Fusobacteriales* в кишечной микрофлоре увеличивается. Блуждающий нерв, взаимодействуя с кишечной нервной системой, высвобождает никотиновые холинергические сигналы для активации клеток кишечной глии, которые могут секретировать S-нитрозоглутамин для увеличения экспрессии белков плотных контактов. 5-гидрокситриптами является ингибирующим нейромедиатором, который синтезируется и распределяется примерно на 90% в энтерохромаффинных клетках. Нарушения сна возникают при снижении уровня 5-гидрокситриптамина в головном мозге. В настоящее время доказано, что дисбактериоз микробиоты кишечника связан с развитием психоневрологических заболеваний и оказывает существенное влияние на метаболическое здоровье человека. Кишечная микробиота принимает важное участие в двунаправленной связи между мозгом, иммунной системой и кишечником (ось «мозг — кишечник — иммунитет»). С одной стороны, микробиота стимулирует врожденный иммунитет, активируя лимфоидную ткань, расположенную в кишечной системе; с другой стороны, взаимодействия между бактериальными фрагментами и рецепторами (такими как TLR9 и инфламасома) на поверхности эпителиальных и иммунных клеток активируют специфические системные и местные иммунные реакции.

**Результаты.** В обзорной статье представлены современные данные о механизмах, путем которых кишечная микробиота может влиять на психическое состояние, качество сна и циркадный ритм хозяина, отмечено воздействие регулярных стрессов на состав микробиоты. Намечены стратегии по улучшению качества сна, основывающиеся на коррективке образа жизни, индивидуальном питании, приеме пребиотиков и психобиотиков для противодействия дисбактериозу, потенциально связанному с нарушениями сна.

**Ключевые слова:** микробиота, бессонница, стресс, психобиотики, качество сна

**Для цитирования:** Ахмедов В. А., Федорова Т. Н., Исаева А. С. Бессонница и микробиота: клинико-патофизиологические взаимосвязи. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 99-104. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.015>

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

## Insomnia and microbiota: clinical and pathophysiological relationships

Vadim A. Akhmedov<sup>1</sup> ✉

Tatyana N. Fedorova<sup>2</sup>

Anna S. Isaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

<sup>2</sup> Ultramed Clinical and Diagnostic Center, Omsk, Russia, [t.fedorova@list.ru](mailto:t.fedorova@list.ru)

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia, [annisa1@yandex.ru](mailto:annisa1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>

## Abstract

**Background.** The gut microbiota plays an important role in maintaining human health. The brain-gut axis is currently being actively studied. During the research, it was noted that the intestinal microbiota demonstrates circadian rhythms that interact with the circadian

rhythms of the host. Chronic insomnia, in turn, can disrupt microbial circadian rhythms, thereby affecting the composition and function of the intestinal microbiota. Jet lag syndrome causes a significant increase in body weight and blood glucose levels due to its effect on the composition of the human intestinal microbiome. With the change of day and night, the number of *Paraprevotella*, *Fusobacteria* and *Fusobacteriales* in the intestinal microflora increases. The vagus nerve, interacting with the intestinal nervous system, releases nicotinic cholinergic signals to activate intestinal glial cells, which can secrete S-nitrosoglutathione to increase the expression of tight junctional proteins. 5-hydroxytryptamine (5-HT) is an inhibitory neurotransmitter that is synthesized and distributed by about 90% in enterochromaffin cells. Sleep disorders occur when the level of 5-HT in the brain decreases. Currently, it has been proven that dysbiosis of the intestinal microbiota is associated with the development of neuropsychiatric diseases and has a significant impact on human metabolic health. The gut microbiota plays an important role in the bidirectional connection between the brain, the immune system, and the gut (the brain-gut-immunity axis). On the one hand, the microbiota stimulates innate immunity by activating lymphoid tissues located in the intestinal system; on the other hand, interactions between bacterial fragments and receptors (such as TLR9 and the inflammasome) on the surface of epithelial and immune cells activate specific systemic and local immune responses.

**Results.** The review article presents current data on the mechanisms by which the intestinal microbiota can influence the mental state and quality of sleep and the circadian rhythm of the host, and the role of regular stress on the composition of the microbiota is noted. Strategies have been outlined to improve sleep quality based on lifestyle adjustments, individual nutrition, prebiotics and "psychobiotics" to counteract dysbiosis, potentially associated with sleep disorders.

**Keywords:** microbiota, insomnia, stress, psychobiotics, sleep quality

**For citation:** Akhmedov V. A., Fedorova T. N., Isaeva A. S. Insomnia and microbiota: clinical and pathophysiological relationships. Lechaschi Vrach. 2025; 4 (28): 99-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.015>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Х**роническая бессонница является распространенным расстройством сна и, по разным данным, встречается у 10-20% населения [1, 2]. При хронической бессоннице отмечаются трудности с засыпанием, поддержанием сна, ранним пробуждением утром, а также дневная усталость, дефицит внимания и нестабильность настроения [2]. В последнее десятилетие многочисленные наблюдательные исследования показали, что хроническая бессонница связана с более высоким риском кардиометаболических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [3, 4]. Вместе с тем точные механизмы, лежащие в основе связи между хронической бессонницей и кардиометаболическими заболеваниями, еще не определены, поэтому новые экономически эффективные терапевтические стратегии пока не разработаны.

Микробиота кишечника имеет жизненно важное значение для поддержания здоровья человека [5]. В частности, ось «мозг — кишечник» интенсивно изучается в последние несколько лет [6-8]. В процессе проведения исследований было показано, что микробиота кишечника демонстрирует циркадные ритмы, которые взаимодействуют с циркадными ритмами хозяина [9, 10]. Нарушения сна, такие как хроническая бессонница, в свою очередь могут вызывать расстройство микробных циркадных ритмов, тем самым влияя на состав и функцию микробиоты кишечника [11]. С другой стороны, дисбактериоз микробиоты кишечника связан с развитием психоневрологических заболеваний и оказывает существенное влияние на метаболическое здоровье человека [12, 13].

Нарушение циркадного ритма сна способствует разрушению микробного гомеостаза кишечника, вызывая дисбаланс кишечной флоры и изменяя ее разнообразие, что в конечном итоге влияет на циркадный ритм [14]. Нарушение сна сопровождается усилением окислительного стресса, снижением иммунитета и способствует развитию воспаления. В эксперименте было показано, что ряд продуктов питания, таких

как кофе, крепкий чай и чеснок, могут вызывать нарушение суточной регуляции сна и переутомление, которые в свою очередь изменяют экспрессию часовых генов и структуру микробного сообщества, что влияло на режим сна у экспериментальных мышей. После недосыпания активность синтеза ДНК, циркулирующего иммунного комплекса и естественных клеток-киллеров (NK-клеток), CD-лимфоцитов имеет тенденцию к снижению. Как правило, лишение сна стимулирует высвобождение кортикотропного гормона в гипоталамусе, который стимулирует клетки адренкортикотропного гормона (АКТГ) с его высвобождением в кровоток. Воздействуя на надпочечники, АКТГ стимулирует блуждающий нерв и увеличивает высвобождение кортизола клетками коры надпочечников. Вместе данные гормоны изменяют перистальтику кишечника, иммунную функцию, кишечную проницаемость и, в конечном счете, вызывают изменения кишечной флоры [15].

Смена часовых поясов при джетлаг-синдроме (от англ. jet lag — реактивный самолет + запаздывание, то есть синдром смены часового пояса) способствует значительному увеличению массы тела и содержания глюкозы в крови за счет влияния на состав кишечного микробиома человека. При смене дня и ночи количество *Paraprevotella*, *Fusobacteria* и *Fusobacteriales* в кишечной микрофлоре увеличивается, а после назначения антибиотиков для восстановления кишечной флоры данные симптомы значительно уменьшаются [16].

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА НАРУШЕНИЕ СНА

Подавляющее большинство представителей бактериального сообщества играет важную роль в функционировании биологических часов организма. Появляется все больше доказательств того, что нейромедиаторы, вырабатываемые кишечными бактериями, оказывают значимое влияние на физиологию организма человека. Полезные бактерии выполняют жизненно важные защитные функции, предотвра-



шая возникновения воспалительных процессов в организме в целом и головном мозге в частности. Это приводит к физиологическому осуществлению пищеварительной, иммунной и эндокринной функций, а также нейротрансмиссии. Кроме того, метаболиты, вырабатываемые кишечной флорой, могут вызывать хроническое воспаление и таким образом влиять на функции мозга, такие как реакция на стресс и структура сна [17]. Например, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся наиболее распространенными метаболитами, производимыми микробиомом в полости кишечника, обладают выраженной способностью подавлять воспаление в кишечнике. В целом данное действие КЦЖК может предотвращать инвазию патогенов и поддерживать целостность кишечного барьера главным образом путем активации рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), или индуцирования ингибирования ими гистондеацетилаз. Метаболиты триптофана микробного происхождения, вторичные желчные кислоты и янтарная кислота также действуют как координаторы метаболической стабильности организма [17]. Кроме того, некоторые метаболиты кишечных микроорганизмов, например, 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), липополисахарид и дофамин могут проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и влиять на циркадный ритм [17]. Кишечная флора непосредственно влияет на секрецию 5-НТ. В экспериментальном исследовании было показано, что уровни 5-НТ и дофамина увеличивались в полосатом теле крыс с повреждением слизистой оболочки желудка, что привело к снижению болевого порога кишечника и сокращению времени циркадного сна [18].

Головной мозг и кишечник взаимодействуют с перивентрикулярными органами (в основном с гиппокампом, миндалевидным телом и лимбической корой) двунаправленно через вегетативную нервную систему и желудочки [19]. Блуждающий нерв (БН) является основным компонентом парасимпатической нервной системы, которая тесно связана со сном. Афферентные нервы БН воспринимают сигналы кишечника, генерируемые кишечной микробиотой и ее метаболитами, и передают их в центральную нервную систему (ЦНС) для выработки соответствующих реакций, которые влияют на цикл сна и бодрствования человека [20]. Кроме того, эфферентные волокна БН способствуют поддержанию стабильности сообщества кишечной микробиоты. Доказано, что БН способствует уменьшению воспаления, регулируя уровни специализированных медиаторов при воздействии периферических раздражителей, таких как стресс и воспаление, что благоприятно сказывается на здоровье эпителия кишечника и целостности кишечного барьера [20].

В частности, БН, взаимодействуя с кишечной нервной системой, высвобождает никотиновые холинергические сигналы для активации клеток кишечной глии [21], которые могут секретировать S-нитрозоглутатион для увеличения экспрессии белков плотных контактов [21]. 5-НТ является ингибирующим нейромедиатором, который синтезируется и распределяется примерно на 90% в энтерохромаффинных клетках. Нарушения сна возникают при снижении уровня 5-НТ в головном мозге. 5-НТ активирует рецепторы 5-НТ<sub>3</sub>, расположенные в афферентных волокнах БН [22], а центральный конец афферентных волокон поступает в ствол мозга через одиночный путь и соединяется в нейронах ядра одиночного пути с глутаматом в качестве основного нейромедиатора [23]. Несколько иссле-

дований показали, что некоторые штаммы пробиотиков, относящиеся к группе лактобактерий, такие как *L. rhamnosus*, *L. rohitia*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, а также *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium longum* эффективно повышают уровень 5-НТ в гиппокампе [24-26].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является тормозящим нейромедиатором, который способствует расслаблению организма и снижает тревожность [27]. Кроме того, это наиболее широко изучаемый метаболит. Лактобактерии и бифидобактерии, выделенные из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека, могут продуцировать более 20 000 мг/мл ГАМК *in vitro* в присутствии достаточного количества подходящих субстратов [27]. В экспериментальном исследовании на животных было показано, что *Lactobacillus brevis* DL1-11 обладает самой высокой способностью продуцировать ГАМК, а продолжительность сна значительно увеличивалась у мышей, которых кормили кисломолочными продуктами, содержащими высокие дозы ГАМК [28]. В качестве возможного механизма объяснения данного феномена предлагается следующий: после стимуляции ГАМК внутренняя секреция кишечника передает сигналы в вентролатеральное преоптическое ядро, шовное ядро, синюю бляшку и другие структуры головного мозга, которые в свою очередь регулируют секрецию нейромедиаторов и тем самым влияют на цикл сна и бодрствования человеческого организма [28]. Другое исследование показало, что кормление мышей *L. rhamnosus* снижает их тревожность и поведение, похожее на бессонницу/депрессию, что может быть обусловлено экспрессией центрального ГАМК-рецептора в головном мозге. Эти области мозга связаны с определенным поведением и проявляют сопутствующие изменения в уровнях ГАМК, мРНК [29].

Кишечная микробиота играет важную роль в двунаправленной связи между мозгом, иммунной системой и кишечником (ось «мозг — кишечник — иммунитет») [30]. С одной стороны, микробиота стимулирует врожденный иммунитет, активируя лимфоидную ткань, расположенную в кишечной системе, с другой стороны, взаимодействия между бактериальными фрагментами и рецепторами (такими как TLR9 и инфламасома) на поверхности эпителиальных и иммунных клеток активируют специфические системные и местные иммунные реакции [30]. Сон — это физиологическое состояние, в значительной степени связанное с иммунной системой [31]. Сон и иммунитет имеют двунаправленную связь: активация иммунной системы изменяет сон, что влияет на иммунную систему [32].

Кишечная микробиота способствует улучшению продолжительности и качества сна за счет повышения активности такого фактора, как интерлейкин-1 (ИЛ-1) [33]. Иммунные медиаторы кишечного происхождения могут передаваться централизованно через кровеносную систему и пути БН, влияя на сон. У здоровых мужчин в результате ночного недосыпания повышается уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и С-реактивного белка [34]. ФНО-α является важным цитокином иммунной системы и способствует засыпанию за счет усиления 5-НТ-системы [35]. Липополисахариды и КЦЖК могут влиять на реакцию иммунных клеток и вызывать активацию микроглии в ЦНС [36]. Активация микроглии в свою очередь повышает уровень церамидов, что приводит к усилению сонливости и способствует засыпанию [37]. Кроме того, иммуномодулирующие факторы ИЛ-1b и ИЛ-6 тесно связаны

со сном [37]. Было обнаружено, что семь родов протеобактерий в кишечнике, включая *Sutterella*, *Oxalobacter*, *Desulfovibrio*, *Bilophila*, *Helicobacter*, *Pseudoalteromonas* и *Succinivibrio*, положительно коррелируют с уровнями ИЛ-6 [36].

Нейромедиаторы и метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой и энтероэндокринными или энтерохромаффинными клетками, регулируют цикл сна и бодрствования через кровеносную систему. Мелатонин является важным гормоном, который регулирует цикл сна и бодрствования: у пациентов с нарушениями циркадного ритма часто наблюдается снижение уровня мелатонина в плазме крови ночью [38]. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин), состоящий из пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина, является ключевым компонентом синтеза мелатонина. Анализ генома кишечной микробиоты человека на предмет участия в биосинтезе витамина В<sub>6</sub> показал, что 40–65% бактерий могут синтезировать витамин В<sub>6</sub>, что делает кишечную микробиоту важным производителем витамина В<sub>6</sub> [39]. Большинство видов актинобактерий, бактероидов и протеобактерий микробиоты кишечника способны синтезировать пиридоксин [40]. Мелатонин, получаемый из кишечника, может влиять на сон, ослабляя передачу сигналов рецепторами мелатонина в головном мозге через ЖКТ, опосредованную иммунной системой; однако точный механизм требует дальнейшего изучения.

КЦЖК вырабатываются анаэробными бактериями или дрожжами в кишечнике человека в результате ферментации пищевых волокон, которые организм не может переварить [41]. Ацетат, пропионат и бутират являются наиболее распространенными КЦЖК в толстой кишке. *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* и *Clostridium* spp. являются основными продуцентами КЦЖК в кишечнике [41]. Как известно, КЦЖК улучшают гомеостаз и функцию центральных нейронов, способствуют биосинтезу серотонина после прохождения через гематоэнцефалический барьер по оси «кишечник — мозг» [42] и являются связующим звеном между кишечными бактериями и механизмами сна [43]. Кроме того, КЦЖК обладают системными и местными противовоспалительными и иммуномодулирующими функциями в кишечнике. Например, бутират поддерживает барьерную функцию эпителия, укрепляя белки межклеточных контактов, а также индуцирует регуляторные Т-клетки, контролируя воспаление [44]. Пропионат способствует регуляции продукции Т-клеток, активности гистондеацетилазы и экспрессии ФНО-α и ИЛ-6 [45]. Ацетат ингибирует секрецию ГАМК и повышает уровень глутамата (глутаминового нейромедиатора) в гипоталамусе [46]. Исследования показали, что снижение уровня ГАМК и повышение уровня глутамата (глутаминового нейромедиатора) связаны с повышенной возбудимостью у пациентов с нарушениями сна [47]. В проведенном исследовании было показано, что более высокое содержание пропионата в КЦЖК было связано с увеличением продолжительности непрерывного сна у младенцев [48].

## ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СНА С ПОЗИЦИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИКРОБИОТУ

Пребиотики, такие как фруктоолигосахариды (ФОС) и галактоолигосахариды (ГОС), являются питательными веществами, которые нелегко усваиваются организмом, но могут способствовать развитию полезной микрофлоры кишечника. В частности, лактобактерии и бифидобактерии могут

использовать пребиотики для производства КЦЖК, ГАМК и других полезных для сна метаболитов [49]. ФОС и ГОС могут оказывать влияние на иммунные факторы, такие как интерлейкины, как в зависимости от микробиоты, так и независимо от нее, тем самым оказывая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие для поддержания целостности кишечного барьера [50]. Пребиотики непосредственно защищают функцию кишечного эпителия, вероятно, за счет усиления регуляции белков плотных контактов (например, зонулин ZO-1 и клаудин-1) и подавления выработки провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1b, ИЛ-6, IFN-γ и ФНО-α) в эпителиальных клетках кишечника [51]. Длительное лечение пребиотиками ФОС + ГОС оказывало антидепрессивное и анксиолитическое действие на мышей и увеличивало содержание ацетата и пропионата в слепой кишке экспериментальных животных [52].

Пробиотики широко используются для лечения различных заболеваний и могут влиять на их течение, поддерживая здоровье с помощью различных механизмов, таких как улучшение противовирусного ответа, выработка антимикробных пептидов и предотвращение вторичных инфекций, а также оказывая противовоспалительное действие [53]. Кроме того, пробиотики оказывают иммуномодулирующее действие, главным образом за счет повышения уровня ИЛ-12, активации естественных киллеров, Th1- и Th2-иммунных клеток и увеличения выработки ИЛ-10 для стимулирования продукции Тreg-клеток, тем самым контролируя воспаление [54]. В систематическом обзоре и метаанализе влияния состава микробиоты и пробиотических добавок на сон использование добавок с пробиотиками значительно улучшало качество сна пациентов по сравнению с плацебо и улучшало показатели Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) [55]. В другом исследовании было отмечено, что назначение пробиотического препарата, содержащего девять штаммов бактерий и три соединения витамина В, улучшало качество сна и устойчивость к стрессу у пациентов с бессонницей, вызванной инфекцией COVID-19 [56].

Одним из возможных механизмов коррекции нарушений сна является пересадка фекальной микробиоты, что было продемонстрировано в работе [57], по результатам которой было отмечено, что после данной процедуры у пациентов значительно улучшалось качество сна, облегчались симптомы тревоги и депрессии и улучшалось качество жизни пациентов с хронической бессонницей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день накапливается все больше данных о том, что кишечная микробиота может влиять на психическое состояние, качество сна и циркадный ритм хозяина, в то время как регулярные стрессы могут влиять на состав микробиоты. Сон — это физиологическое состояние, которое в основном связано с иммунной системой и составом кишечной микробиоты, оказывающей системное воздействие через метаболические медиаторы, что, по-видимому, связано с регуляцией сна. В настоящее время большинство данных позволяет заключить, что изменение бактериального состава кишечника с увеличением соотношения «фирмикуты/бактериоды» и нарушением кишечного барьера связано с нарушениями сна. Для более тонкого понимания нарушений сна при измененном

составе микробиоты необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить роль, которую кишечная микробиота играет в регулировании сна, и точные механизмы, с помощью которых она может способствовать его улучшению. В настоящее время разрабатываются стратегии по улучшению качества сна, которые основываются на корректировке образа жизни, индивидуальном питании, приеме пребиотиков и психобиотиков для противодействия дисбактериозу, потенциально связанному с нарушениями сна. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Концепция статьи — Федорова Т. Н.

Концепция и дизайн исследования — Федорова Т. Н.

Написание текста — Ахмедов В. А.

Сбор и обработка материала — Исаева А. С.

Обзор литературы — Исаева А. С.

Анализ материала — Исаева А. С.

Редактирование — Ахмедов В. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Ахмедов В. А.

#### Contribution of authors:

Concept of the article — Fedorova T. N.

Study concept and design — Fedorova T. N.

Text development — Akhmedov V. A.

Collection and processing of material — Isaeva A. S.

Literature review — Isaeva A. S.

Material analysis — Isaeva A. S.

Editing — Akhmedov V. A.

Approval of the final version of the article — Akhmedov V. A.

#### Литература/References

1. Wang Q., Gao T., Zhang W., et al. Causal relationship between the gut microbiota and insomnia: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: 1279218.
2. Nie L., Xiang Q., Lin Y., et al. Correlation between symptoms and cognitive function changes in patients with primary insomnia and pathways in gut microbiota. *Biochem Biophys Rep.* 2024; 37: 101629.
3. Barone M., Martucci M., Sciara G., et al. Towards a personalized prediction, prevention and therapy of insomnia: gut microbiota profile can discriminate between paradoxical and objective insomnia in post-menopausal women. *EPMA J.* 2024; 15 (3): 471-489.
4. Xie F., Feng Z., Xu B. Metabolic Characteristics of Gut Microbiota and Insomnia: Evidence from a Mendelian Randomization Analysis. *Nutrients.* 2024; 16 (17): 2943.
5. Chen H. W., Zhou R., Cao B. F., et al. The predictive, preventive, and personalized medicine of insomnia: gut microbiota and inflammation. *EPMA J.* 2023; 14 (4): 571-583.
6. Li F. J., Zhang R. Y., Li J. Y., et al. Pain, obesity, adenosine salvage disruption, and smoking behavior mediate the effect of gut microbiota on sleep disorders: results from network Mendelian randomization and 16S rDNA sequencing. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1413218.
7. Guo J., Guo J., Rao X., et al. Exploring the pathogenesis of insomnia and acupuncture intervention strategies based on the microbiota-gut-brain axis. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1456848.
8. Bilal M., Nashwan A. J. Challenges in integrating traditional Chinese medicine and gut microbiota research for insomnia treatment. *World J Clin Cases.* 2024; 12 (29): 6271-6274.
9. Ma X., Li J., Yang Y. Enhanced cerebral blood flow similarity of the somatomotor network in chronic insomnia: Transcriptomic decoding, gut microbial signatures and phenotypic roles. *Neuroimage.* 2024; 297: 120762.
10. Fang J., Wang S., Liu L., et al. Gut microbiota: a potential influencer of insomnia occurring after COVID-19 infection. *Front Psychiatry.* 2024; 15: 1423715.
11. Even C., Magzal F., Shochat T. Microbiota Metabolite Profiles and Dietary Intake in Older Individuals with Insomnia of Short vs. Normal Sleep Duration. *Biomolecules.* 2024; 14 (4): 419.
12. Cai Y., Gong D., Xiang T. Markers of intestinal barrier damage in patients with chronic insomnia disorder. *Front Psychiatry.* 2024; 15: 1373462.
13. Tanaka A., Sanada K., Miyaho K., et al. The relationship between sleep, gut microbiota, and metabolome in patients with depression and anxiety: A secondary analysis of the observational study. *PLoS One.* 2023; 18 (12): e0296047.
14. Parkar S. G., Kalsbeek A., Cheeseman J. F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms.* 2019; 7: 41.
15. Gentile C. L., Weir T. L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018; 362: 776-780.
16. Song D., Yang S. C., Zhang X., Wang Y. The relationship between host circadian rhythms and intestinal microbiota: A new cue to improve health by tea polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2020; 61: 139-148.
17. Cenit M. C., Matzaraki V., Tigchelaar E. F., Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease.* 2014; 1842: 1981-1992.
18. Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015; 161: 264-276.
19. Martin C. R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E. A. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6: 133-148.
20. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota gut-brain axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49.
21. Yu Y. B. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *WJG.* 2014; 20: 11273.
22. Ning L., Shiqiang S., Pengjie W., et al. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15): 7931.
23. Kirsteen N. B., Kaitlin E. C. Central Neurocircuits Regulating Food Intake in Response to Gut Inputs-Preclinical Evidence. *Nutrients.* 2021; 13 (3): 908.
24. Chih M. C., Chien C. W., Chin L. H., et al. Lactobacillus plantarum PS128 Promotes Intestinal Motility, Mucin Production, and Serotonin Signaling in Mice. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2022; 14 (3): 535-545.
25. Liu K. L., Xu S. J., Chen S. W., et al. Correlation Analysis of Characteristics of Intestinal Microbiota and Cytokine Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Nat Sci Sleep.* 2024; 16: 1533-1544.
26. Patterson E., Tan H. T. T., Groeger D., et al. Bifidobacterium longum 1714 improves sleep quality and aspects of well-being in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 3725.
27. Loh J. S., Mak W. Q., Tan L. K. S., et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 16; 9 (1): 37.
28. Jeong A. H., Hwang J., Jo K. Fermented Gamma Aminobutyric Acid Improves Sleep Behaviors in Fruit Flies and Rodent Models. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3537.
29. Zou Q., Han S., Liang J. Alleviating effect of vagus nerve cutting in Salmonella-induced gut infections and anxiety-like behavior via enhancing microbiota-derived GABA. *Brain Behav Immun.* 2024; 119: 607-620.
30. Fang J., Wang S., Liu L. Gut microbiota: a potential influencer of insomnia occurring after COVID-19 infection. *Front Psychiatry.* 2024; 15: 1423715.
31. Roncoroni J., Tucker C. M., Wippold G. Sleep as a Predictor of Health-Related Quality of Life among Economically Disadvantaged Black Older Adults. *Ethn Dis.* 2024; 34 (4): 214-220.



32. Singh K. K., Ghosh S., Bhola A. Sleep and Immune System Crosstalk: Implications for Inflammatory Homeostasis and Disease Pathogenesis. *Ann Neurosci*. 2024; 20: 09727531241275347.
33. Téfit M. A., Budiman T., Dupriest A., Yew J. Y. Environmental microbes promote phenotypic plasticity in reproduction and sleep behaviour. *Mol Ecol*. 2023; 32 (18): 5186–5200.
34. Chennaoui M., Sauvet F., Drogou C., et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy men. *Cytokine*. 2011; 56: 318–324.
35. Manchanda S., Singh H., Kaur T., et al. Low-grade neuroinflammation due to chronic sleep deprivation results in anxiety and learning and memory impairments. *Mol Cell Biochem*. 2018; 449 (1–2): 63–72.
36. Dos Santos A., Galiè S. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Metabolic Syndrome and Sleep Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024; 16 (3): 390.
37. Le L., Miyaniishi K., Tanaka J., Majewska A. K. Microglial Regulation of Sleep and Wakefulness. *Adv Neurobiol*. 2024; 37: 243–260.
38. Kamphuis J., Meerlo P., Koolhaas J. M., Lancel M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med*. 2012; 13 (4): 327–334.
39. Manske S. Lifestyle Medicine and the Microbiome: Holistic Prevention and Treatment. *Integr Med (Encinitas)*. 2024; 23 (5): 10–14.
40. Jiang Q., Lin L., Xie F. Metagenomic insights into the microbe-mediated B and K2 vitamin biosynthesis in the gastrointestinal microbiome of ruminants. *Microbiome*. 2022; 10 (1): 109.
41. Seethaler B., Nguyen N. K., Basrai M. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr*. 2022; 116 (4): 928–942.
42. Peng K., Xia S., Xiao S., Yu Q. Short-chain fatty acids affect the development of inflammatory bowel disease through intestinal barrier, immunology, and microbiota: A promising therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37 (9): 1710–1718.
43. Seong H. J., Baek Y., Lee S., Jin H. J. Gut microbiome and metabolic pathways linked to sleep quality. *Front Microbiol*. 2024; 15: 1418773.
44. Silva Y. P., Bernardi A., Frozza R. L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut–Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 25.
45. Wang J., Zhu N., Su X., et al. Gut–Microbiota–Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023; 12 (5): 793.
46. Forte N., Marfella B., Nicois A., et al. The short-chain fatty acid acetate modulates orexin/hypocretin neurons: A novel mechanism in gut–brain axis regulation of energy homeostasis and feeding. *Biochem Pharmacol*. 2024; 226: 116383.
47. Aquino G., Benz F., Dressle R. J., et al. Towards the neurobiology of insomnia: A systematic review of neuroimaging studies. *Sleep Med Rev*. 2024; 73: 101878.
48. Mueller N. T., Differding M. K., Østbye T., et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG*. 2021; 128 (8): 1293–1303.
49. Kortman G. A. M., Hester E. R., Schaafsma Aetal. Gut microbiome composition and functionality impact the responsiveness to a dairy-based product containing galacto-oligosaccharides for improving sleep quality in adults. *Benef Microbes*. 2024; 15 (4): 373–385.
50. Andrew R., Izzo A. A. Highlights into the pharmacology of nutraceuticals. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (6): 1209–1211.
51. Gao R., Tian S., Wang J., Zhu W. Galacto-oligosaccharides improve barrier function and relieve colonic inflammation via modulating mucosa-associated microbiota composition in lipopolysaccharides-challenged piglets. *J Anim Sci Biotechnol*. 2021; 12 (1): 92.
52. Yao C., Jiang N., Sun X., et al. Effects of inulin-type oligosaccharides (JSO) from *Cichorium intybus* L. on behavioral deficits induced by chronic restraint stress in mice and associated molecular alterations. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1484337.
53. Sun Q., Yin S., He Y., et al. Biomaterials and Encapsulation Techniques for Probiotics: Current Status and Future Prospects in Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2023; 13 (15): 2185.
54. Cheraghpour M., Fatemi N., Shadnough M., et al. Immunomodulation aspects of gut microbiome-related interventional strategies in colorectal cancer. *Med Oncol*. 2024; 41 (9): 231.
55. Santi D., Debbi V., Costantino F., et al. Microbiota composition and probiotics supplementations on sleep quality – A systematic review and meta-analysis. *Clocks Sleep*. 2023; 5: 770–792.
56. Horvath A., Wagner-Skacel J., Stiegelbauer V., Stadlbauer V. A probiotic to improve sleep quality during COVID-19 pandemic: A questionnaire study. *J Biotechnol Bio Med*. 2023; 06: 80–91.
57. Fang H., Yao T., Li W., et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for chronic insomnia in adults: a real world study. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1299816.

#### Сведения об авторах:

**Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v\_akhmedov@mail.ru

**Федорова Татьяна Николаевна**, к.м.н., доцент, заместитель директора по медицинской части, терапевт-сомнолог, врач функциональной диагностики, Общество с ограниченной ответственностью «Клинико-диагностический центр «Ультрамед»; Россия, 644024, Омск, ул. Чкалова, 12; t.fedorova@list.ru

**Исаева Анна Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; annisa1@yandex.ru

#### Information about the authors:

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

**Tatyana N. Fedorova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Medical Affairs, therapist-somnologist, functional diagnostics doctor, Ultramed Clinical Diagnostic Center Limited Liability Company; 12 Chkalova str., Omsk, 644024, Russia; t.fedorova@list.ru

**Anna S. Isaeva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; annisa1@yandex.ru

Поступила/Received 12.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 26.02.2025

Принята в печать/Accepted 28.02.2025