

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 1 / 2024

Том
Vol. 5



ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

T.5, №1, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дробот Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Клярская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Котиева И.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Крюкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Хрипун И.А., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Драпкина О.М., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Карнищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Конради А.О., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Сычев Д.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ткачева О.Н., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Lovic Dragan, MD, PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD, PhD (Riga, Latvia)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Тел. +7 918 571 0558

Отпечатано: ИП Ютишев А.А.

344082, г. Ростов-на-Дону,
пер. Доломановский, 45А,
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 29.03.2024 Зак. 214
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых коммуника-
ций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть преобразована в
электронный вид либо воспроизведена
любым способом без предварительного
согласования с издателем.

Материалы представленных статей рецен-
зируются согласно требованиям к публика-
циям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Верстка – ИП Ютишев А.А.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ
для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандида-
та медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Не-
врология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.5, №1, 2024

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Andrei V. Safronko, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kotieva I.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Khripun I.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shlyk I.F., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)
Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Konradi A.O., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Sytyov D.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Tkacheva O.N., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for
supervision of communications, information
technology and mass communications
(Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

All rights reserved. No part of this publication may be converted to electronic form or reproduced in any way without the prior approval of the publisher.

The materials of the submitted articles are reviewed in accordance with the requirements for publications regulated by the HAC.

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

Release date: 29.03.2024 Order 214
Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

Середенина Е.М., Красильникова Е.С., Калинин А.Л. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЦЕНТРАЛЬНЫМ АПНОЭ СНА С ДЫХАНИЕМ ЧЕЙН-СТОКСА.....	7-14
Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Лучинин Е.А., Зайцева М.Р. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА СУР2С19	15-22
Белоусов И.И., Гончарова З.А., Немер А.М., Исмаилов Р.С., Руденко О.Ю., Пчелкин А.С. НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ.....	23-31

Оригинальные исследования

Глова С.Е., Самакаев А.С., Хаишева Л.А., Лапушкина М.А., Шлык С.В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.....	32-37
Семенцова Н.А., Чесникова А.И., Коробка В.Л., Коломацкая О.Е., Кострыкин М.Ю., Кудряшова Е.А. ОЦЕНКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	38-46
Скиба Т.А. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	47-52
Чайка Н.В., Победенная Г.П. СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ	53-59
Чурюкина Э.В., Недашковская Н.Г., Синельник Е.А., Додохова М.А., Казимагомедова Э.Ш., Котиева И.М., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Коков Е.А., Пузикова О.З., Попова В.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТОРЕАКТИВНОЙ ФОРМЫ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ....	60-67
Иващенко А.А., Калинин А.Л. АССОЦИАЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА С ЭРИТРОЦИТАРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, МИЕЛОИДНЫМИ И ЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА	68-77
Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Ждамарова О.И., Карташова С.В., Малхасян И.Г. ВЛИЯНИЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	78-85

Клинические случаи

Маринчук А.Т., Харьков А.С., Коломацкая О.Е., Кашина М.А. ОСТРЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АШВАГАНДЫ.....	86-89
Мацуга А.А., Абоян И.А., Нистратов Г.П., Лемешко С.И., Кацязев В.Ю., Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикова Е.В., Дегтерева Е.В., Зельцер А.Н., Морданов С.В. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА – ЧЕСТЕРА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ	90-98

Лекции

Тюкавкина С.Ю., Котиева И.М., Додохова М.А., Гречина Д.А., Бабиев С.А., Харсеева Г.Г. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛИСТЕРИОЗА ЧЕЛОВЕКА.....	99-111
---	--------

Страницы истории

Носкова Я.А., Дроботя Н.В., Чаплыгина Е.В., Харсеева Г.Г. НАУКА МИКРОБИОЛОГИЯ: ЧЕРНОЕ И БЕЛОЕ.....	112-118
---	---------

CONTENTS:

Review

Seredenina E.M., Krasilnikova E.S., Kalinkin A.L.

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CENTRAL SLEEP APNEA WITH CHEYNE-STOKES RESPIRATION.....7-14

Ruta A.V., Luchinina E.V., Shelekchova T.V., Luchinin E.A., Zaitseva M.R.

RELATIONSHIP BETWEEN CYP2C19 GENOTYPES AND PROTON PUMP INHIBITORS'S PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS: REVIEW..... 15-22

Abdallah Nemer M.N., Belousov I.I., Goncharova Z.A., Ismailov R.S., Rudenko O.Yu., Pchelkin A.S.

URINARY DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS..... 23-31

Origins

Samakaev A.S., Glova S.E., Khaisheva L.A., Lapushkina M.A., Shlyk S.V.

PROGNOSTIC INFLUENCE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE..... 32-37

Sementsova N.A., Chesnikova A.I., Korobka V.L., Kolomatskaya O.E., Kostykin M.Yu., Kudryashova E.A.

EVALUATION OF CARDIAC AND VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITY ARTERIES. 38-46

Skiba T.A.

METABOLIC STRESS AND STRESS-LIMITING MECHANISMS IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. 62-69

Chaika N.V., Pobedyonnaya G.P.

THE STATE OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH OUT-OF-HOSPITAL PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. 47-52

Churyukina E.V., Nedashkovskaya N.G., Sinelnik E.A., Dodokhova M.A., Kazimagomedova E.S., Kotieva I.M.,

Kolesnikova N.V., Kokova L.N., Kokov E.A., Babiev S.A., Vasiliev I.V., Puzikova O.Z., Popova V.A.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE AUTOREACTIVE FORM OF SPONTANEOUS URTICARIA IN ADULT PATIENTS 53-59

Ivaschenko A.A., Kalinkin A.L.

ASSOCIATION OF IRON METABOLISM WITH ERYTHROCYTE PARAMETERS, MYELOID AND LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS..... 60-67

Eliseyeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Zhdamarova O.I., Kartashova S.V., Malkhasyan I.G.

THE EFFECT OF KNEE REPLACEMENT ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS 68-77

Clinical cases

Marinchuk A.T., Kharkov A.S., Kashina M.S., Kolomatskaya O.E.

ACUTE TOXIC HEPATITIS CAUSED BY ASHWAGANDHA CONSUMPTION..... 78-85

Matsuga A.A., Aboyan I.A., Nistratov G.P., Chernousov V.V., Lemesko S.I., Katsiyev V.Yu., Nistratova O.V.,

Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Degtereva E.V., Mordanov S.V., Zeltser A.N.

CLINICAL OBSERVATION OF ERDHEIM-CHESTER DISEASE: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, TREATMENT OPTIONS 86-89

Lectures

Tyukavkina S.Yu., Kotieva I.M., Dodokhova M.A., Grechina D.A., Babiev S.A., Kharseeva G.G.

PATHOGENESIS AND CLINICAL FORMS OF HUMAN LISTERIOSIS 90-111

Experience exchange

Noskova Ya.A., Drobotya N.V., Chaplygina E.V., Kharseeva G.G.

THE SCIENCE OF MICROBIOLOGY: BLACK AND WHITE 112-118

Глубокоуважаемые коллеги!

В современных условиях, когда медицинская наука развивается так стремительно, важно следить за научными разработками, новыми возможностями диагностики и лечения различных заболеваний. На страницах Южно-Российского журнала терапевтической практики предлагаются обзоры, статьи с результатами оригинальных исследований, клинические разборы, лекции, посвященные актуальным проблемам практической медицины.

В 1-й номере 2024 года представлены 3 обзорные статьи. Учитывая актуальность проблемы желудочно-кишечных нарушений ритма у пациентов с сердечной недостаточностью, заслуживает внимания статья, в которой обсуждается влияние центрального апноэ сна и дыхания Чейн-Стокса на риск развития аритмий у таких больных, рассматриваются варианты подходов к терапии (Середенина Е.М., Красильникова Е.С., Калинин А.А., Москва). Обзор группы авторов из Саратова (Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова П.В. и др.) посвящен вопросам применения ингибиторов протонной помпы в зависимости от генотипа цитохрома P450 2C19, с которым связаны эффективность и возможные побочные эффекты препаратов данной группы. В обзорной статье Немер М.Н., Абдуллах М.М., Белоусова, З.А., Гончаровой с соавторами (Ростов-на-Дону) отражены современные аспекты нарушений мочеиспускания при рассеянном склерозе, влияющие на характер и выраженность инвалидизации пациентов.

Оригинальные статьи, представленные в номере, посвящены актуальным проблемам сочетанной патологии в практике терапевта: особенностям ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек; оценке ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей; патогенетическим аспектам бронхиальной астмы при сопутствующем сахарном диабете 2-го типа; особенностям гемодинамики у больных внегоспитальной пневмонией, ассоциированной с субклиническим гипотиреозом; вопросам патогенеза аутореактивной формы спонтанной крапивницы у взрослых; анализу влияния эндопротезирования коленного сустава на функцию почек у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Интересным представляется выявление взаимосвязи между основными показателями обмена железа и эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у пациентов с нарушениями сна. Надеемся, что разнообразие обсуждаемых проблем привлечет внимание читателей.

Лекция для практикующих врачей, представленная в этом номере, посвящена патогенезу и клиническим формам листериоза человека. Интерес к проблеме обусловлен тем, что «многоликость»



листериоза, высокий уровень летальности и малая настороженность врачей в отношении этой инфекции создают трудности при постановке диагноза.

Традиционно в номер включены статьи с описанием сложных клинических случаев.

Особого внимания заслуживает статья о выдающихся ученых, которые самоотверженно боролись с возбудителями наиболее опасных инфекционных заболеваний на протяжении столетий существования человечества. Авторами показан вклад в борьбу с эпидемиями русских и советских ученых, которые ставили опыты самозаражения на себе, испытывая новые вакцины и методы неспецифической профилактики тяжелейших инфекций.

Надеемся, что представленная в этом номере журнала информация окажется интересной и полезной, внесет свой вклад в процесс непрерывного профессионального образования и самосовершенствования. Желаем приятного чтения!

С уважением, доктор медицинских наук,
профессор, главный редактор журнала
А.И. Чесникова

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЦЕНТРАЛЬНЫМ АПНОЭ СНА С ДЫХАНИЕМ ЧЕЙН-СТОКСА

Е.М. Середенина¹, Е.С. Красильникова², А.Л. Калинин¹

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Обзор посвящён вопросам влияния центрального апноэ сна и дыхания Чейн-Стокса на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обсуждается связь нарушений дыхания во время сна с повышением риска желудочковых нарушений ритма сердца, описываются механизмы этих взаимодействий, рассматриваются варианты подходов к терапии.

Ключевые слова: центральное апноэ сна, дыхание Чейн-Стокса, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, «сипап»-терапия, адаптивная сервовентиляция, трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва.

Для цитирования: Середенина Е.М., Красильникова Е.С., Калинин А.Л. Желудочковые аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и центральным апноэ сна с дыханием Чейн-Стокса. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-7-14.

Контактное лицо: Середенина Елена Михайловна, e.m.seredenina@gmail.com.

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CENTRAL SLEEP APNEA WITH CHEYNE-STOKES RESPIRATION

Е.М. Seredenina¹, Е.С. Krasilnikova², А.Л. Kalinkin¹

¹Medical Scientific Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The review is devoted to the influence of central sleep apnea and Cheyne-Stokes breathing on the prognosis of patients with chronic heart failure. The connection between sleep breathing disorders and an increased risk of ventricular arrhythmias and the mechanisms of these interactions are discussed, and options for approaches to therapy are considered.

Keywords: central sleep apnea, Cheyne-Stokes respiration, ventricular tachycardia, premature ventricular contraction, CPAP therapy, adaptive servoventilation, transvenous stimulation of the phrenic nerve

For citation: Seredenina E.M., Krasilnikova E.S., Kalinkin A.L. Ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-7-14.

Corresponding author: Elena M. Seredenina, e.m.seredenina@gmail.com.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в лекарственной терапии и немедикаментозных методах лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности, особенно среди пожилых людей [1,2]. Кроме того, это частая причина госпитализаций, что

связано с важными экономическими и социальными аспектами [3–5]. Прогноз и качество жизни пациентов с ХСН в значительной степени определяются нарушениями ритма сердца, в частности пароксизмальными желудочковыми тахикардиями. Анализ данных мониторинговых электрокардиограммы и имплантированных устройств у внезапно умерших пациентов убедительно показал, что причиной внезапной

сердечной смерти (ВСС) в 75–80 % случаев являлись пароксизмальные желудочковые тахикардии: желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [6]. Годичная смертность варьируется в зависимости от тяжести сердечной недостаточности, хотя относительная доля внезапных смертей значительна при всех классах ХСН. Так в группе пациентов I и II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) годичная частота ВСС составляет 12–15%, а в группе пациентов с IV ФК ВСС достигает 50–60%, будучи связанной с желудочковыми аритмиями [7]. Длительное мониторирование ЭКГ выявляет желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) у большинства пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН нФВ) [8]. Высокая и очень высокая частота ЖЭС (>30 ЖЭС в час, ЖЭС >4% от общего числа сокращений или >10 000 ЖЭС/24 часа соответственно) связана с возникновением желудочковых аритмий более высоких градаций: неустойчивой/устойчивой ЖТ [9], нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [7–10] и более высокой смертностью [10–14].

Другой важной проблемой являются нарушения дыхания во время сна (НДС), которые вызывают эпизодическую гипоксемию, активацию симпатической нервной системы, усугубляют течение заболевания и ухудшают прогноз пациентов с ХСН [15,16]. К настоящему моменту накоплен уже значительный объем данных в отношении НДС при ХСН, проявляющихся либо обструктивным апноэ сна (ОАС), либо центральным апноэ сна (ЦАС) с дыханием Чейн-Стокса (ДЧС), которые регистрируются по всему спектру фракции выброса левого желудочка и встречаются, по данным различных исследований, с частотой от 50% до 75% [17–20]. Необходимо отметить, что нарушения дыхания во время сна регистрируются как при острой декомпенсации сердечной недостаточности, так и у стабильных пациентов, находящихся на оптимальной терапии ХСН [19–21].

Патогенез ОАС к настоящему времени достаточно изучен, разработаны эффективные методы лечения [22–26]. ЦАС и ДЧС, несмотря на растущее внимание к этой проблеме и значительное число исследований, направленных на изучение предикторов, патофизиологии и прогностического влияния в отношении пациентов с ХСН, всё ещё остаётся «неуловимым», а также имеются весьма ограниченные возможности терапии. ЦАС и сердечно-сосудистые заболевания имеют двунаправленные причинно-следственные связи. С одной стороны, считается, что ЦАС с ДЧС является результатом сердечной недостаточности. С другой стороны, ЦАС

является значимым независимым предиктором возникновения и прогрессирования ХСН [27].

Прогностическое значение центрального апноэ сна при хронической сердечной недостаточности

Паттерн ДЧС у пациентов с ХСН, характеризующийся чередующейся гипервентиляцией и апноэ, поддерживается сложным взаимодействием застоя в лёгких из-за центрального накопления жидкости, вызванного повышенным венозным возвратом в горизонтальном положении, увеличением активности хеморецепторов, гипоксемией, вызванной апноэ, и пробуждениями, которые вызывают колебания PCO_2 в артериальной крови выше и ниже порога апноэ [28].

Согласно данным регистра SchlaHF (Германия), включившего 1557 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), мужской пол, пожилой возраст, более низкие индекс массы тела (ИМТ) и ФВ ЛЖ, фибрилляция предсердий (ФП) и гипокания в состоянии бодрствования, высокие уровни натрийуретического пептида являлись значимыми и независимыми клиническими предикторами преобладающего ЦАС [29].

Обсуждается вопрос о том, являются ли нарушения дыхания во время сна центрального генеза только маркером тяжести ХСН или же сами способны оказывать негативное влияние на течение заболевания.

Ранние исследования, посвящённые оценке влияния ЦАС на прогноз пациентов с ХСН, включали ограниченное число пациентов, имели существенные различия в дизайне и диагностических критериях, представляли противоречивые результаты. Так, в длительном исследовании Roebuck T. и соавт. 78 пациентов с тяжёлой ХСН (ФВ ЛЖ — $19,9 \pm 7,2\%$) оценивались для трансплантации сердца в специализированном центре сердечной недостаточности и наблюдались в среднем в течение 52 месяцев. У 29% пациентов не было апноэ, у 28% пациентов зарегистрировано ОАС и у 42% — ЦАС. Через 52 месяца их общая смертность составила 40%, а комбинированная конечная точка «Смертность и трансплантация» — 72%. У выживших была такая же распространённость НДС (71%), как и у невыживших (70%). Многофакторный анализ выявил, что трансплантация (но не тип или тяжесть НДС) является значимым предиктором выживаемости [30]. Не выявлено влияния ЦАС на прогноз пациентов с ХСН и в исследовании Qin Luo и соавт. [31].

Однако в целом ряде более поздних исследований получены доказательства роли ЦАС с ДЧС как независимого предиктора сердечно-

сосудистой смертности при ХСН. Так, в работе S. Javaheri и соавт. [32], включившей 88 пациентов с систолической ХСН, было установлено, что ДЧС независимо связано с худшей выживаемостью больных ХСН. Медиана выживаемости пациентов с ЦАС составила 45 месяцев по сравнению с 90 месяцами у пациентов без ЦАС (ОР = 2,14, $p = 0,02$). Двумя другими переменными, которые коррелировали с плохой выживаемостью, были тяжесть систолической дисфункции правого желудочка и низкое диастолическое артериальное давление. В исследовании P. Lanfranchi и соавт. при обследовании 62 пациентов с ХСН средней и тяжёлой степени вследствие дилатационной кардиопатии ишемического и неишемического генеза установлено, что наличие ДЧС отрицательно влияет на выживаемость пациентов, особенно при значимом увеличении левого предсердия. Причём вероятность летального исхода оказалась прямо пропорциональна тяжести дыхательных нарушений во время сна [33]. В более крупном исследовании Rami Khayat и соавт., включившем 1117 пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, было установлено, что впервые диагностированное ЦАС было независимо связано со смертностью. Многопараметрическое отношение рисков для времени до смерти для ЦАС по сравнению с отсутствием нарушений дыхания составило 1,61 (95% ДИ: 1,1–2,4, $P = 0,02$) [34]. В одном из последних исследований, посвящённых этой проблеме, Ritwick Agrawal и соавт. сравнили структуру смертности и время до смерти между пациентами с ЦАС и ОАС в ретроспективном анализе в большой популяции пациентов. Авторами применён регрессионный анализ Кокса для сравнения уровня смертности и отношения рисков между двумя группами с коррекцией по полу, расе, ИМТ, возрасту и индексу коморбидности. 2961 пациент был отнесён к группе ЦАС, а 1 487 353 — к группе ОАС. За период исследования умерла более высокая доля пациентов с ЦАС (25,1%) по сравнению с когортой пациентов с ОАС (14,9%) (ОР 1,53; 95% ДИ 1,43–4,65). Анализ подгрупп показал, что наличие ХСН было связано с увеличением смертности как в группах ЦАС (ОР 7,4; 95% ДИ 6,67–8,21), так и в группах ОАС (ОР 4,3; 95% ДИ 4,26–4,34) [35].

Таким образом, большинство специалистов на сегодняшний день сходятся во мнении, что наличие ЦАС с ДЧС является независимым фактором, значимо увеличивающим риск смертности у пациентов с ХСН. В числе механизмов, определяющих негативное влияние ЦАС с ДЧС на прогноз пациентов с ХСН, рассматривается повышенный риск возникновения фатальных нарушений ритма сердца.

Клинические и экспериментальные исследования на животных выявили дискретные механистические аритмогенные триггеры, связанные с нарушениями дыхания [36, 37]. В ряде исследований сообщалось об увеличении частоты ЖЭС в качестве суррогатного параметра, указывающего на повышенную возбудимость миокарда желудочков, связанную с различными фенотипами дыхательных нарушений во время сна [38–40].

Таким образом, можно предполагать, что ЦАС и ДЧС связаны с повышенным аритмогенным потенциалом в дополнение к жизнеугрожающим нарушениям ритма, наблюдаемым у пациентов с ХСН, что может являться причиной неблагоприятного прогноза этой категории пациентов. Однако большая часть существующих исследований отражают взаимосвязи ЦАС и фибрилляции предсердий, тогда как влияние на риски желудочковых аритмий изучены в меньшей степени [41–43]. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи нарушений ритма и нарушений дыхания при ХСН и поиск терапевтических возможностей для модификации факторов риска аритмий.

Влияние центрального апноэ сна с дыханием Чейн-Стокса на развитие желудочковых нарушений ритма сердца

Переменяющаяся гипоксия, гипокания, механические воздействия на сердце из-за обструкции верхних дыхательных путей и ретроградные сдвиги жидкости являются специфическими для НДС механизмами, которые могут провоцировать и усугублять ХСН и способствовать развитию сердечных аритмий за счёт аномального автоматизма, триггерного автоматизма и механизмов повторного входа. При ЦАС повторяющиеся с каждым циклом респираторного события всплески симпатической активности приводят к дополнительному усилению симпатической активации, уже имеющейся на фоне ХСН [28].

Кроме того, НДС у пациентов с ХСН связаны с повышенным уровнем различных маркеров воспаления, окислительного стресса, дисфункции эндотелия, повышению риска тромбообразования и ишемии миокарда, что может вызвать некроз и апоптоз миоцитов и, как следствие, фиброз как в предсердиях, так и в желудочках. Диффузный миокардиальный фиброз в обоих предсердиях может запускать механизм повторного входа, наиболее распространённый механизм персистирующей фибрилляции предсердий. На уровне желудочков диффузный фиброз миокарда также является субстратом

реципрокных ЖТ, наиболее частого механизма внезапной смерти у пациентов с ХСН [28].

В небольших ранних исследованиях, включавших пациентов с ХСН и НДС изучалась связь ЦАС с усилением нарушений ритма сердца. Так, в исследовании Paola A. Lanfranchi (47 пациентов с ХСН) у пациентов с тяжёлым ЦАС была более высокая частота неустойчивой ЖТ ($p=0,05$) [44]. В исследовании Richard S.T. Leung (23 пациента с ХСН) установлено, что ЦАС с ДЧС провоцирует желудочковую эктопию, которая наиболее выражена в фазу гиперпноз [40].

Ретроспективный анализ Omran H. 2018 г. [45] включил 167 пациентов с СНнФВ (82% мужчин, возраст — $65 \pm 10,4$ года, ФВ ЛЖ — $30,9 \pm 7,9\%$, ИАГ $\geq 15/ч.$), которым были проведены ночная кардиореспираторная полиграфия и запись 24-часового Холтеровского мониторирования электрокардиограммы, классифицированная по времени суток (утро — 06:00–13:59, вторая половина дня — 14:00–21:59; ночь — 22:00–05:59). Нарушения дыхания были представлены преимущественно ЦАС (45,5%), в 23,9% случаев ОАС и только у 17,4% пациентов отмечались нарушения дыхания лёгкой степени или их отсутствие. Неустойчивая ЖТ чаще встречалась у пациентов с ЦАС по сравнению с группой с ОАС или без нарушений дыхания (17,9 против 3,2 или 3,2%/ч.; $p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно). ЦАС являлось независимым предиктором возникновения ЖТ при СНнФВ в многофакторном логистическом регрессионном анализе (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,5–11,4, $p = 0,007$). Таким образом, ЦАС было связано с возникновением ЖТ независимо от статуса сна/бодрствования у пациентов с СНнФВ и независимо предсказывало возникновение ЖТ.

Вспомогательный перекрёстный анализ включил 239 участников основного субисследования SERVE-HF [46] с СНнФВ и ЦАС. Высокая частота желудочковых аритмий наблюдалась у 44% больных. В многофакторном логистическом регрессионном анализе с ЖЭС >30 ч. были значимо связаны мужской пол (ОШ 5,49; 95% ДИ 1,51–19,91, $p=0,010$), более низкое систолическое артериальное давление (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97–1,00, $p = 0,017$), отказ от применения антиаритмических препаратов (ОШ 5,02; 95% ДИ 1,51–19,91, $p = 0,001$) и ДЧС $\geq 20\%$ записи (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,22–4,05, $p = 0,009$). ЖЭ чаще возникали во время фаз сна с ДЧС (медиана: 64,6 (24,8–145,7) против 34,6 (4,8–75,2) ч.-1 N2 сна; $p = 0,006$).

В последнее десятилетие имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы (ИКД) стали терапией первого выбора для предотвращения внезапной смерти у пациентов с высоким риском угрожающей жизни ЖТ или ФЖ, большин-

ство из которых страдает застойной сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемической кардиопатии. Современные системы ИКД имеют возможность автоматического сохранения ЭКГ для спонтанных аритмий, запускающих терапию ИКД. Таким образом, связь между нарушениями дыхания во время сна и опасной для жизни устойчивой ЖТ или ФЖ может быть легко определена [44, 47–49].

В ранних исследованиях Fries R. и соавт. [50] и Staniforth A.D. и соавт. [51] с включением небольших когорт (40 и 101 пациентов соответственно) не были обнаружены связи между нарушениями дыхания во сне и соответствующей терапией ИКД для ЖТ или ФЖ.

Целью первого крупномасштабного долгосрочного исследования Bitter T. и соавт. [52] было выяснить связаны ли ОАС и/или ЦАС с повышенным риском злокачественных аритмий у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Первоначально 472 пациента с ХСН были обследованы на наличие нарушений дыхания через 6 месяцев после имплантации устройства для ресинхронизирующей терапии с кардиовертер-дефибриллятором. 170 пациентов с лёгкими нарушениями дыхания во время сна или без них не нуждались в терапии. 113 пациентов, отказавшихся от респираторной поддержки, были включены в данное исследование. Время наблюдения составило 48 месяцев. Желудочковые аритмии включали устойчивую и неустойчивую мономорфную ЖТ, полиморфную ЖТ, трепетание желудочков или ФЖ. Всего у 140 пациентов (55,9%) наблюдались желудочковые аритмии. Период времени до первых контролируемых желудочковых аритмий и до первой адекватной терапии ИКД был существенно короче у пациентов как с ЦАС, так и с ОАС. Прямые пошаговые модели Кокса выявили независимую корреляцию для ЦАС и ОАС в отношении контролируемых желудочковых аритмий (ЦАС ОР 2,06, 95% ДИ 1,40–3,05, $p<0,001$; ОАС ОР 1,69, 95% ДИ 1,14–2,51, $p=0,02$) и соответствующей терапией ИКД (ЦАС ОР 3,41, 95% ДИ 2,10–5,54, $p<0,001$; ОАС ОР 2,10, 95% ДИ 1,17–3,78, $p=0,01$). Таким образом, установлено, что у пациентов с ХСН ЦАС и ОАС независимо связаны с повышенным риском желудочковых аритмий и соответствующей терапией ИКД [52].

Проспективное обсервационное исследование Grimm W. и соавт. [53] для оценки прогностической значимости нарушений дыхания во сне у пациентов с ИКД в отношении общей смертности и соответствующей терапии ИКД при ЖТ или ФЖ включило 204 пациента с ИКД 51% из которых имели ЦАС, а 14% — ОАС. В результате возраст, конечно-диастолический размер ЛЖ, показания для вторичной профилак-

тики ИКД, использование диуретиков и отсутствие в схеме лечения антагонистов альдостероновых рецепторов были независимо связаны с адекватной терапией ИКД, тогда как снижение ФВ ЛЖ и пожилой возраст были независимыми предикторами общей смертности. Наличие и тяжесть НДС не были независимо связаны с соответствующей терапией ИКД или с общей смертностью [53].

Расхождение результатов между исследованиями Bitter T. [52] и Grimm W. [53], вероятно, отчасти обусловлено различиями в методах и отборе пациентов. Так, в исследовании Bitter T. сообщалось исключительно о результатах пациентов с НДС от умеренной до тяжёлой степени, которые отказались от респираторной поддержки. Во втором исследовании респираторная поддержка при апноэ сна средней и тяжёлой степени не входила в протокол и не проводилась у 98% пациентов во время наблюдения на основании результатов исследования CANPAR [54], в котором было установлено, что терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях не улучшает прогноз этой категории пациентов.

Систематический обзор и метаанализ (2017), посвящённый оценке влияния НДС на терапию ИКД, включил девять проспективных когортных исследований. Размер выборки исследований варьировался в широких пределах — от 22 до 255 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной ХСН III-IV функционального класса (NYHA). Общее число пациентов — 1274. Время наблюдения значительно варьировалось — от 6 месяцев до 4 лет (среднее — 22 месяца). Определение НДС различалось в разных исследованиях, в которых использовались точки отсчёта индекса апноэ-гипопноэ 5, 10 или 15 событий в час. НДС зарегистрированы в 52% случаев. Большинство пациентов получало терапию β -блокаторами и ингибиторами АПФ. Частота применения соответствующей терапии ИКД широко варьировалась в разных исследованиях: от $\approx 25\%$ (в течение 6-месячного периода наблюдения) до 47% и 73% (в течение 12-месячного периода наблюдения) для пациентов без и с НДС соответственно. Объединённый анализ с использованием всех исследований показал, что оба фенотипа НДС были связаны с повышением риска применения соответствующей терапии ИКД на 55% (45% против 28%; ОР 1,55; 95% ДИ 1,32–1,83) [55].

Таким образом, у пациентов с СНФВ риск соответствующей терапии ИКД выше среди пациентов с НДС. Эти результаты подтверждают данные о неблагоприятном влиянии НДС на исходы ХСН и позволяют предположить, что злокачественные аритмии могут быть одним из меха-

низмов смертности этой категории пациентов.

В настоящее время недостаточно доказательств того, что лечение НДС у пациентов с ХСН позволит эффективно предотвращать злокачественные желудочковые аритмии и снизить частоту применения терапии ИКД, а сообщения в литературе достаточно противоречивы [56–59]. В исследовании Ryan С.М. и соавт. терапия СИПАП снижала выраженность нарушений ритма у пациентов с ОАС [57]. Однако, Craig S. и соавт. не получили позитивного влияния СИПАП на аритмии в четырёхнедельном рандомизированном контролируемом исследовании [58]. Bitter T. и соавт. сообщили, что лечение паттерна ДЧС при ЦАС может уменьшить аритмические события у пациентов с ХСН на фоне адаптивной сервовентиляции [59].

В ретроспективном исследовании Gerçek M. и соавт., включившем 240 пациентов с ХСН, анализировалась тяжесть ЖТ, частота антиахикардической стимуляции и число разрядов ИКД в когорте пациентов получавших лечение НДС и контрольной группе, которые наблюдались в течение одного года. Также оценивалась выживаемость в течение 4 лет. В контрольной группе и группе лечения ЦАС зарегистрировано у 42,46% и 41,09%, ОАС — у 26,02% и 31,50%, смешанный тип — у 31,50% и 27,40% пациентов соответственно. После постановки диагноза всем пациентам предлагалось индивидуальное лечение НДС: постоянное положительное давление в дыхательных путях, двухуровневое положительное давление в дыхательных путях, адаптивная сервовентиляция или стимуляция диафрагмального нерва. В группе лечения НДС отмечалось достоверно меньшее количество ЖТ (28,8% против 68,5%; $p = 0,01$), антиахикардической стимуляции (21,9% против 50,7%; $p = 0,02$), а также меньшая частота терапии ИКД (5,5% против 0,02). (0,31,5%; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Выживаемость без значимых событий была значительно выше в группе лечения НДС ($p < 0,01$) [60].

НДС способствует высокому риску желудочковых аритмий, что отрицательно влияет на прогноз и качество жизни пациентов с ХСН. Таким пациентам рекомендовано проведение обследования для выявления НДС и подбор оптимальной терапии. Однако при наличии СНФВ и преобладающем ЦАС варианты лечения у этих пациентов должны быть тщательно оценены, поскольку на фоне адаптивной сервовентиляции отмечалось повышение сердечно-сосудистой смертности в крупном рандомизированном исследовании SERVE-HF [61]. Новые терапевтические подходы, такие как трансвенная стимуляция диафрагмального нерва, демонстрируют многообещающие результаты

при долгосрочном наблюдении в течение 5 лет в отношении влияния на ЦАС, архитектуру сна и сонливость в дневное время [62]. Однако требуются дополнительные исследования для оценки влияния на аритмические события.

Выводы

Немногочисленные наблюдательные исследования продемонстрировали эффективность

терапии НДС в отношении снижения частоты нарушений ритма сердца. Однако для получения доказательств высокого уровня требуется проведение крупных рандомизированных интервенционных исследований.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40.
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrabbekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40.
DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Piccirillo G, Moscucci F, Sciomer S, Magri D. Chronic Heart Failure Management: Monitoring Patients and Intercepting Exacerbations. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2023;24(7):208.
DOI: 10.31083/j.rcm2407208
3. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):361–371.
DOI: 10.1016/s1388-9842(01)00198-2
4. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):447–455.
PMID: 10213348.
5. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J.* 2002;23(11):877–885.
DOI: 10.1053/euhj.2001.2973
6. Bayés de Luna A, Elosua R. Sudden death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(11):1039–1052. (In English, Spanish).
DOI: 10.1016/j.recesp.2012.03.032
7. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101–108.
Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108. (In Russ.)
DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487
8. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, Tercedor L, Ordoñez A, Fernández-Armenta J, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: Safety of withholding the implant. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2434–2442. Erratum in: *Heart Rhythm*. 2016;13(1):323. Sánchez, Pablo [corrected to Sánchez-Millán, Pablo J]. PMID: 26385530.
DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.011
9. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Желудочковая экстрасистолия. *Анналы аритмологии*. 2015;12(1):16–24.
Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Ventricular premature complexes. *Annaly aritmologii*. 2015;12(1):16–24. (In Russ.)
DOI: 10.15275/annaritm.2015.1.3
10. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1263–1270.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.065
11. Berruezo A, Penela D, Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordóñez A, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2019;21(7):1079–1087.
DOI: 10.1093/europace/euz027
12. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Frederiksen BS, Davanlou M, et al. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age ≥ 55 years. *Am J Cardiol*. 2006;97(9):1351–1357.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.067
13. Kanei Y, Friedman M, Ogawa N, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(1):81–85.
DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00204.x
14. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):990–996.
DOI: 10.7326/0003-4819-117-12-990
15. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):21–28.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.068
16. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005;128(4):2116–2122.
DOI: 10.1378/chest.128.4.2116
17. Dharia SM, Brown LK. Epidemiology of Sleep-Disordered Breathing and Heart Failure: What Drives What. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):351–364.
DOI: 10.1007/s11897-017-0348-6
18. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure - From Research to Clinical Practice and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:327–351.
DOI: 10.1007/5584_2018_146

19. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-257. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003
20. Maltês S, Cunha GJL, Rocha BML, Guerreiro R, Duarte J, Morais R, et al. Sleep-disordered breathing patterns in hospitalized patients with acute heart failure across the entire spectrum of ejection fraction. *Sleep Breath.* 2022;26(3):1281-1286. DOI: 10.1007/s11325-021-02511-z
21. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation.* 2001;103(2):238-243. DOI: 10.1161/01.cir.103.2.238
22. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-1106. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9903020
23. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56-e67. Erratum in: *Circulation.* 2022;145(12):e775. PMID: 34148375. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988
24. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036-1046. DOI: 10.4065/79.8.1036
25. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-1678. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061757.12581.15
26. Rosa D, Amigoni C, Rimoldi E, Ripa P, Ligorio A, Fracchiolla M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Adherence to Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment: Let's Talk about Partners! *Healthcare (Basel).* 2022;10(5):943. DOI: 10.3390/healthcare10050943
27. Javaheeri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Stone KL, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Sleep-disordered Breathing and Incident Heart Failure in Older Men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):561-568. DOI: 10.1164/rccm.201503-0536OC
28. Grimm W, Koehler U. Cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):18693-18705. DOI: 10.3390/ijms151018693
29. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K, et al. Phenotyping of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction-the SchlaHF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e005899. DOI: 10.1161/JAHA.116.005899
30. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J.* 2004;23(5):735-740. DOI: 10.1183/09031936.04.00060404
31. Luo Q, Zhang HL, Tao XC, Zhao ZH, Yang YJ, Liu ZH. Impact of untreated sleep apnea on prognosis of patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2010;144(3):420-422. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.03.050
32. Javaheeri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):2028-2034. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.084
33. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99(11):1435-1440. DOI: 10.1161/01.cir.99.11.1435
34. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1463-1469. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu522
35. Agrawal R, Sharafkhaneh A, Gottlieb DJ, Nowakowski S, Razjouyan J. Mortality Patterns Associated with Central Sleep Apnea among Veterans: A Large, Retrospective, Longitudinal Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(3):450-455. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202207-648OC
36. Mehra R, Chung MK, Olshansky B, Dobrev D, Jackson CL, Kundel V, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias in Adults: Mechanistic Insights and Clinical Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146(9):e119-e136. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001082
37. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-916. DOI: 10.1164/rccm.200509-1442OC
38. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1985;88(3):335-40. DOI: 10.1378/chest.88.3.335
39. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):490-494. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90013-9
40. Leung RS, Diep TM, Bowman ME, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Provocation of ventricular ectopy by cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep.* 2004;27(7):1337-1343. DOI: 10.1093/sleep/27.7.1337
41. Grimm W, Sass J, Sibai E, Cassel W, Hildebrandt O, Apelt S, et al. Severe central sleep apnea is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(6):706-712. DOI: 10.1111/pace.12495
42. Kwon Y, Koene RJ, Johnson AR, Lin GM, Ferguson JD. Sleep, sleep apnea and atrial fibrillation: Questions and answers. *Sleep Med Rev.* 2018;39:134-142. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.08.005
43. Traaen GM, Øverland B, Aakerøy L, Hunt TE, Bendz C, Sande L, et al. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;26:100447. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100447
44. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation.* 2003;107(5):727-732. DOI: 10.1161/01.cir.0000049641.11675.ee
45. Omran H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O, Fox H. Characteristics and circadian distribution of cardiac arrhythmias in patients with heart failure and sleep-disordered breathing. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(10):965-974. DOI: 10.1007/s00392-018-1269-4
46. Fisser C, Gall L, Bureck J, Vaas V, Priefert J, Fredersdorf S, et al. Effects of Adaptive Servo-Ventilation on Nocturnal Ventricular Arrhythmia in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction and Central Sleep Apnea-An Analysis From the SERVE-HF Major Substudy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:896917. DOI: 10.3389/fcvm.2022.896917
47. Serizawa N, Yumino D, Kajimoto K, Tagawa Y, Takagi A, Shoda M, et al. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients

- with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1064-1068.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.057
48. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest.* 2002;122(2):558-561.
DOI: 10.1378/chest.122.2.558
49. Kreuz J, Skowasch D, Horlbeck F, Atzinger C, Schrickel JW, Lorenzen H, et al. Usefulness of sleep-disordered breathing to predict occurrence of appropriate and inappropriate implantable-cardioverter defibrillator therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2013;111(9):1319-1323.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.01.277
50. Fries R, Bauer D, Heisel A, Juhasz J, Fichter J, Schieffer H, et al. Clinical significance of sleep-related breathing disorders in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 2):223-227.
DOI: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00337.x
51. Staniforth AD, Sporton SC, Early MJ, Wedzicha JA, Nathan AW, Schilling RJ. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators. *Heart.* 2005;91(11):1418-1422.
DOI: 10.1136/hrt.2004.042440
52. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(1):61-74.
DOI: 10.1093/eurheartj/ehq327
53. Grimm W, Apelt S, Timmesfeld N, Koehler U. Sleep-disordered breathing in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Europace.* 2013;15(4):515-522.
DOI: 10.1093/europace/eus356
54. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115(25):3173-3180.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482
55. Kwon Y, Koene RJ, Kwon O, Kealhofer JV, Adabag S, Duval S. Effect of Sleep-Disordered Breathing on Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(2):e004609.
DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004609
56. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105.
DOI: 10.1056/NEJMoa1506459
57. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60(9):781-785.
DOI: 10.1136/thx.2005.040972
58. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res.* 2009;18(3):329-336.
DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00726.x
59. Bitter T, Gutleben KJ, Nölker G, Westerheide N, Prinz C, Dimiadiadis Z, et al. Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(10):1132-1140.
DOI: 10.1111/jce.12197
60. Gerçek M, Alzein K, Sciacca V, Sohns C, Sommer P, et al. Impact of Sleep-Disordered Breathing Treatment on Ventricular Tachycardia in Patients with Heart Failure. *J Clin Med.* 2022;11(15):4567.
DOI: 10.3390/jcm11154567
61. Cowie M, M.D., Woehrle H, M.D., Wegscheider K, Ph.D. et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17; 373(12): 1095–1105.
DOI: 10.1056/NEJMoa1506459
62. Costanzo MR, Javaheri S, Ponikowski P, Oldenburg O, Augostini R, Goldberg LR, et al. Transvenous Phrenic Nerve Stimulation for Treatment of Central Sleep Apnea: Five-Year Safety and Efficacy Outcomes. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:515-526.
DOI: 10.2147/NSS.S300713

Информация об авторах

Середенина Елена Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1490-2078>; e.m.seredenina@gmail.com.

Красильникова Елизавета Сергеевна, аспирант 1-го года кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-1601-4905>; truecrucian@yandex.ru.

Калинкин Александр Леонидович, руководитель центра медицины сна, Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Information about the authors

Elena M. Seredenina, Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Age-Related Diseases, Medical Scientific Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1490-2078>; e.m.seredenina@gmail.com.

Elezaveta S. Krasilnikova, 1st year postgraduate student of the Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-1601-4905>, truecrucian@yandex.ru.

Alexander L. Kalinkin, Head of the Sleep Medicine Center, Medical Scientific Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Получено / Received: 23.10.2023

Принято к печати / Accepted: 27.12.2023

СВЯЗЬ ГЕНОТИПОВ CYP2C19 С ОСОБЕННОСТЯМИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Рута, Е.В. Лучинина, Т.В. Шелехова, Е.А. Лучинин, М.Р. Зайцева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава
России, Саратов, Россия

Цель данного обзора литературы — предоставить врачам информацию, облегчающую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования на генотип цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) при выборе дозы ингибитора протонной помпы (ИПП). Лекарственные средства из группы ИПП широко используются для лечения и профилактики распространённых заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагальную рефлюксную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит и другие гиперсекреторные состояния. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно ферментами семейства CYP2C19 с образованием неактивных метаболитов. Действие ИПП, их эффективность и возможные побочные эффекты связаны с генотипом CYP2C19. Зачастую в клинической практике врач-гастроэнтеролог или терапевт сталкиваются с проблемами недостаточной эффективности или развития нежелательных реакций при назначении ИПП. Таким образом, учёт данных о генотипе CYP2C19 представляется необходимым для определения оптимального режима дозирования ИПП. Вышесказанное послужило поводом для обобщения в представленном обзоре данных литературы по назначению ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, CYP2C19, фармакогенетика, семейство цитохрома P450.

Для цитирования: Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Лучинин Е.А., Зайцева М.Р. Связь генотипов CYP2C19 с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы: обзор литературы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):15-22. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.

Контактное лицо: Рута Артем Викторович, artem_ruta@mail.ru.

RELATIONSHIP BETWEEN CYP2C19 GENOTYPES AND PROTON PUMP INHIBITORS'S PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS: REVIEW

A.V. Ruta, E.V. Luchinina, T.V. Shelekchova, E.A. Luchinin, M.R. Zaitseva

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The purpose of this review is to provide clinicians with information and a concise interpretation of the results of pharmacogenetic testing for the cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genotype when choosing a proton pump inhibitor (PPI) dosage. PPIs are widely used for the treatment and prevention of common gastrointestinal diseases, including gastroesophageal reflux disease, gastric and duodenal ulcers, erosive esophagitis, and other hypersecretory conditions. Most PPIs are metabolized predominantly by cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) to form inactive metabolites, and the CYP2C19 genotype determines the action of PPIs, their efficacy and possible side effects. In clinical practice, a gastroenterologist or therapist is faced with problems of insufficient effectiveness or the development of adverse reactions when prescribing PPIs. Thus, consideration of CYP2C19 genotype appears to be necessary to determine the optimal PPI dosing regimen. The above served as a reason for generalizing in the presented review of literature data on the prescription of PPIs depending on the CYP2C19 genotype.

Keywords: proton pump inhibitors, CYP2C19, pharmacogenetics, cytochrome P450 family.

For citation: Ruta A.V., Luchinina E.V., Shelekchova T.V., Luchinin E.A., Zaitseva M.R. Relationship between CYP2C19 genotypes and proton pump inhibitors's pharmacokinetics and pharmacodynamics: review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):15-22. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.

Corresponding author: Artem V. Ruta, artem_ruta@mail.ru.

Введение

Были проведены сбор и анализ литературы, посвящённой связи генотипов *CYP2C19* с метаболизмом, эффективностью и побочными эффектами ИПП. Целью проведённой работы являлся анализ информации для клиницистов, облегчающий интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования на генотип *CYP2C19* при подборе дозы ИПП.

Ген CYP2C19, исходные сведения

Ген *CYP2C19* обладает высоким полиморфизмом и имеет 37 известных аллельных вариантов, включая редкие делеции гена [1, 2, 3]. Частота встречаемости этих аллелей существенно различается в популяции. Аллели подразделяются на следующие функциональные группы: нормальная функция (например, *CYP2C19**1), пониженная функция (например, *CYP2C19**9), отсутствие функции (например, *CYP2C19**2 и *3) и повышенная функция (например, *CYP2C19**17). Клиническая функция аллелей *CYP2C19* определялась на основании данных, полученных *in vitro* и/или *in vivo* [4, 5]. Наиболее распространённый или «дикий» аллель *CYP2C19* без функции, *CYP2C19**2 (с.681G> A; rs4244285), имеет частоту встречаемости аллелей ~ 15% у европейцев и африканцев, ~ 25-30% у азиатов и ~ 60% у жителей Океании. Частота встречаемости других вариантов *CYP2C19* с пониженной или отсутствующей функцией (например, *3–*8) обычно составляет менее 1% за исключением *CYP2C19**3 (с.636G> A; rs4986893) у азиатов (частота встречаемости составляет 2–7%) и жителей Океании

(частота встречаемости — около 15%). Аллель повышенной функции *CYP2C19**17 (с.-806C> T; rs12248560) наиболее распространён в африканских, европейских и ближневосточных популяциях, частота аллелей составляет ~ 20% [3, 4, 6, 7].

Интерпретация генетического теста

Определение каждого прогнозируемого фенотипа на основе комбинаций аллельных функций представлено в табл. 1, где также приведены примеры диплотипов (адаптировано из [8–14]).

Таким образом, нормальные метаболизаторы (НМ) *CYP2C19* характеризуются наличием двух аллелей с нормальной функцией (например, *CYP2C19* *1/*1). Промежуточные метаболизаторы (ПМ) *CYP2C19* характеризуются наличием одного аллеля нормальной функции и одного аллеля отсутствия функции (например, *CYP2C19* *1/*2), или одного аллеля отсутствия функции и одного аллеля повышенной функции (например, *CYP2C19**2/*17). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что аллель повышенной функции *CYP2C19**17 не может компенсировать аллель отсутствия функции (например, *CYP2C19**2) [5,15]. Медленные метаболизаторы (ММ) *CYP2C19* характеризуются наличием двух аллелей отсутствия функции (например, *CYP2C19* *2/*2). Диплотипы, характеризующиеся одним аллелем нормальной функции и одним аллелем повышенной функции (например, *CYP2C19* *1/*17), относятся к быстрым метаболизаторам (БМ), а диплотипы, характеризующиеся двумя аллелями повышенной функции

Соответствие предсказанного фенотипа CYP2C19 выявленному генотипу

Предсказанный фенотип	Генотип	Примеры диплотипов CYP2C19 ^a
CYP2C19 ультрабыстрый метаболизатор	Лица с двумя аллелями повышенной функции	*17/*17
CYP2C19 быстрый метаболизатор	Лица с одним аллелем нормальной функции один повышенной	*1/*17
CYP2C19 нормальный метаболизатор	Лица с двумя аллелями нормальной функции	*1/*1
CYP2C19 вероятно промежуточный метаболизатор	Лица с одним аллелем нормальной функции и один пониженной или с одним повышенной функции один пониженной, или с двумя аллелями пониженной функции	*1/*9;*9/*17;*9/*9
CYP2C19 промежуточный метаболизатор	Лица с одним аллелем отсутствующей функции и одним нормальной или с одним аллелем отсутствующей функции и одним повышенной	*1/*2;*1/*3;*2/*17;*3/*17

(например, *CYP2C19* *17/*17), относятся к ультрабыстрым метаболизаторам (УМ). Данные об аллелях пониженной функции (например, *CYP2C19**9) ограничены, поэтому лица, имеющие один аллель нормальной функции и один аллель пониженной функции, или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции, или два аллеля пониженной функции, в настоящее время классифицируются как «вероятный ПМ». Лиц с одним аллелем отсутствия функции и одним аллелем снижения функции на сегодняшний день относят к «вероятный ММ». Фенотип «неопределённый» присваивается при наличии одного или двух аллелей с неопределённой функцией [1–4, 8, 14,16].

Клинические лаборатории сообщают о результатах определения генотипа *CYP2C19*, используя номенклатуру аллелей. Эти данные приведены на сайте консорциума *Pharmacogene Variation (PharmVar)* (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>). Таблицы на сайте CPIC содержат список аллелей *CYP2C19*, комбинации вариантов, определяющих каждый аллель, клинико-функциональный статус аллеля и зарегистрированные частоты аллелей [15,17].

Материалы и методы

Для поиска источников по обсуждаемой проблеме и выполнения настоящего обзора литературы были использованы следующие источники:

1. Электронная база данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
2. Кокрейновская библиотека— регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Database of Systematic Reviews и The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) (www.thecochranelibrary.com).
3. Поисковый ресурс Google Scholar: (<https://scholar.google.com/>).
4. Библиографическая и реферативная база данных Web of Science (<https://mjl.clarivate.com/search-results>).
5. Библиографическая и реферативная база данных Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>).
6. База данных Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>).

Поиск осуществлялся по следующим запросам: «ингибиторы протонной помпы», «*CYP2C19*», «фармакогенетика», «семейство цитохрома P450», «proton pump inhibitors», «*CYP2C19*», «pharmacogenetics», «cytochrome P450 family».

Обсуждение

ИПП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов. За последние годы появилось большое количество данных, связывающих развитие нежелательных эффектов с длительностью применения данных препаратов [2, 4, 5, 16,18]. В частности, их использование может привести к нарушению электролитного баланса (гипомагниемии), инфекционным осложнениям, заболеваниям почек, переломам костей [1,17].

ИПП — замещённые бензимидазолы, ингибирующие конечный путь кислотообразования в париетальных клетках желудка путём блокирования протонного насоса аденозинтрифосфатазой, что приводит к подавлению секреции соляной кислоты в течение 24–48 часов, несмотря на короткий период полувыведения ИПП [4, 16, 17,19]. Необратимое ингибирование возможно только путём синтеза новых протонных насосов, полная регенерация которых может занять ~ 54 часа [18,20].

В настоящее время в клинической практике используются шесть ИПП, включая ингибиторы первого поколения (омепразол, лансопразол и пантопразол), а также ингибиторы второго поколения (эзомепразол, рабепразол и декслансопразол). Основным путём метаболизма ИПП первого поколения (~ 80%) является *CYP2C19*, меньший вклад вносит *CYP3A4*. Декслансопразол (R-лансопразол), по-видимому, имеет сходный с лансопразолом метаболический путь. Напротив, ИПП второго поколения эзомепразол и рабепразол в меньшей степени зависят от *CYP2C19*, что позволяет предположить, что на них в меньшей степени влияет генетическая вариабельность *CYP2C19* по сравнению с ИПП первого поколения. В частности, рабепразол выводится из организма преимущественно без участия ферментов [1, 7, 19–22]. Существует значительный объём данных, связывающих генотип *CYP2C19* с вариабельностью плазменных концентраций и эффективностью ИПП первого поколения (омепразола, лансопразола и пантопразола). Доказательства связи генотипа *CYP2C19* с концентрацией омепразола, лансопразола и пантопразола в плазме крови достаточно высоки. Многочисленные исследования показали, что фенотипы *CYP2C19* ПМ и ММ связаны со снижением метаболизма и повышением плазменных концентраций этих ИПП, что приводит к повышению эффективности терапии. В противоположность этому, *CYP2C19* БМ и УМ имеют повышенный метаболизм ИПП и пониженную концентрацию в плазме по сравнению с *CYP2C19* НМ, что может повышать риск неэффективности лечения по сравнению с *CYP2C19* НМ, ПМ и ММ [8–11, 23, 24]. Важно отметить, что

Таблица 2

Рекомендации по дозированию ИПП в зависимости от фенотипа CYP2C19

CYP2C19 (фенотип)	Влияние на концентрацию ИПП	Рекомендации по дозированию
Ультрабыстрый метаболизатор	Снижение плазменных концентраций ИПП по сравнению с НМ CYP2C19; повышение риска недостаточного эффекта	Увеличить начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Быстрый метаболизатор	Нормальный метаболизм ИПП; повышенный риск недостаточного эффекта по сравнению с НМ и ПМ	Стандартная начальная суточная доза. Для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита возможно увеличение дозы на 50–100% в несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Нормальный метаболизатор	Возможно повышение концентрации ИПП в плазме крови, ведущее к повышению эффекта и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. Для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита возможно увеличение дозы на 50–100% в несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Вероятный промежуточный метаболизатор	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Промежуточный	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Вероятный медленный метаболизатор	Возможно повышение концентрации ИПП в плазме крови, ведущее к повышению эффекта и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Медленный метаболизатор	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.

большинство исследований CYP2C19, посвящённых изучению ИПП, проводилось в азиатских популяциях, в которых частота встречаемости аллеля CYP2C19*17 с повышенной функцией достаточно низкая по сравнению с не азиатами, поэтому исследований, включающих CYP2C19 ММ и УМ, на сегодняшний день опубликовано немного. В данном обзоре рекомендации по назначению CYP2C19 БМ и УМ были основаны на фармакокинетических различиях при их сравнении с НМ, а также на различиях в эффективности ИПП между НМ и ПМ/ММ. Данные настоящего обзора являются основой для рекомендаций по назначению ИПП и представлены в табл. 2. (адаптировано из [8–14, 25]).

По количеству исследований, включающих доказательства связи генотипа CYP2C19 с вариабельностью плазменных концентраций и эффективностью ИПП второго поколения (эзо-

празола, рабепразола и декслансопразола), значительно меньше. Несмотря на меньшее количество данных о влиянии генотипа CYP2C19 на декслансопразол, можно ожидать аналогичного влияния генотипа CYP2C19 на фармакокинетику и эффективность декслансопразола с учётом их структурного сходства и, возможно, похожих путей метаболизма с лансопразолом [12, 13, 26, 27]. Что касается эзомепразола и рабепразола, то данных о влиянии генотипа CYP2C19 на их фармакокинетику и терапевтический ответ накоплено мало, что не позволяет сформулировать рекомендации по применению этих ИПП с учётом генотипа.

Рекомендации по терапии ИПП. В табл. 2 приведены терапевтические рекомендации по назначению ИПП в зависимости от фенотипа CYP2C19 для ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) и декслансопра-

зола. Эти рекомендации относятся как к пероральному, так и к внутривенному применению ИПП. Несмотря на то, что НМ *CYP2C19* имеют нормальный метаболизм ИПП, ряд исследований среди азиатской популяции указывает на связь между НМ с *CYP2C19* и снижением терапевтической эффективности этих ИПП. Например, неспособность уничтожить инфекцию *H. pylori* и более низкая скорость заживления эрозивного эзофагита по сравнению с ПМ и ММ *CYP2C19*. Поэтому для НМ рекомендуется назначать данные препараты в стандартных суточных дозах. Исключением могут быть инфекции *H. pylori* или эрозивный эзофагит, при которых возможно увеличение дозы на 50–100%. После приёма стандартных доз ИПП первого поколения у ПМ и ММ наблюдается более высокая АУС ИПП (в 3–14 раз превышающая норму) и максимальная концентрация препарата в плазме (в 2–6 раз превышающая норму) по сравнению с НМ *CYP2C19* [14–18, 28]. Увеличение концентрации ИПП у НМ и ПМ *CYP2C19* было связано с выраженным снижением кислотности и повышением терапевтического эффекта. Таким образом, считается, что ПМ и ММ *CYP2C19* имеют ряд преимуществ по сравнению с НМ в плане эффективности [19–29]. Однако логично предположить, что пациенты, длительно принимающие ИПП и генотипированные как ПМ или ММ *CYP2C19*, могут иметь более высокий риск развития побочных эффектов, по сравнению с НМ.

Несмотря на недостаточность имеющихся данных для выработки чётких рекомендаций по дозированию, наблюдается связь между фенотипом *CYP2C19* и частотой развития нежелательных явлений (например, инфекций) [24, 30]. Поэтому для ПМ и ММ *CYP2C19* рекомендуется начать приём со стандартной суточной дозы для быстрого достижения эффекта, а после 12 недель рассмотреть возможность снижения суточной дозы на 50%, для минимизации риска развития нежелательных эффектов. Необходимы дополнительные исследования, изучающие связь между генотипом *CYP2C19* и частотой нежелательных явлений, связанных с приёмом ИПП.

Фенотипы БМ и УМ обусловлены наличием аллеля *CYP2C19*17* с повышенной функцией. Этот вариант был обнаружен относительно недавно [31]. Большинство исследований, описывающих связь между генотипом *CYP2C19*, фармакокинетикой и фармакодинамикой ИПП, проводилось в азиатских популяциях, в которых аллель *CYP2C19*17* встречается редко. Поэтому данные о терапевтической эффективности ИПП у БМ и УМ ограничены. Необходимы дополнительные исследования с участием УМ и БМ *CYP2C19*. Тем не менее, низкая концентрация

ИПП, зарегистрированная у пациентов УМ, по сравнению с НМ, ПМ и ММ, позволяет предположить, что у этих пациентов начальная суточная доза может быть увеличена на 100%.

Что касается декслансопразола, то для него имеется меньше данных о связи эффективности данного препарата со статусом метаболизатора *CYP2C19*. Однако с учётом сходства метаболизма между лансопразолом и декслансопразолом возможно экстраполировать рекомендации по применению ИПП первого поколения на декслансопразол (табл. 2). Эти рекомендации считаются «вспомогательными» в связи с ограниченностью данных по декслансопразолу [13, 27, 31–36].

Следует учитывать и другие взаимодействия. Помимо *CYP2C19*, большинство ИПП в той или иной степени метаболизируется *CYP3A*, причём этот путь метаболизма существенно увеличивается у ПМ и ММ *CYP2C19* [28, 37, 38]. Поэтому совместное назначение сильных ингибиторов *CYP3A* и ИПП у ПМ и ММ *CYP2C19* может повысить риск развития побочных эффектов. Кроме того, сильные ингибиторы *CYP2C19* (например, флувоксамин) могут существенно повышать системную концентрацию ИПП (за исключением ПМ *CYP2C19*), а индукторы *CYP2C19* и *CYP3A* (например, рифампицин) могут приводить к снижению концентрации и отказу от лечения. Поэтому при длительном совместном назначении ИПП и другого препарата может потребоваться оценка межлекарственных взаимодействий [13, 27, 38].

Ограничения при фармакогенетическом тестировании. Генетические тесты на *CYP2C19* имеют ряд существенных ограничений. Целевые генотипирующие тесты направлены на поиск ранее описанных аллелей и поэтому не предназначены для выявления новых вариантов. Кроме того, редкие аллельные варианты *CYP2C19* могут быть не включены в генотип используемого теста, и пациентам с такими редкими вариантами по умолчанию может быть присвоен фенотип НМ (*CYP2C19*1/*1*). Таким образом, присвоенный аллель *1 потенциально может содержать невыявленный генетический вариант *CYP2C19*, приводящий к изменению метаболизма и воздействия препарата. Кроме того, в последнее время появились сообщения о редких аллелях с делециями генов в локусе *CYP2C19* (*36 и *37) [29, 30–38], однако большинство клинических лабораторий в настоящее время не проводят тестирование на наличие вариантов копий или делеций *CYP2C19*. Поэтому при интерпретации результатов важно, чтобы врачи понимали ограничения, связанные с генотипированием.

Заключение

Необходимость проведения генетического исследования *CYP2C19* для выбора ИПП заключается в том, что пациентам быстрым метаболизаторам требуется более высокая доза препарата для повышения его эффективности. Для пациентов медленных метаболизаторов, напротив, следует снизить дозу, чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов и токсичности (инфекции ЖКТ, поражения почек, снижение минеральной плотности костной ткани), связанных с длительным применением ИПП и их высокими концентрациями в плазме крови.

Однако, по мнению ряда авторов, как и при любом лабораторном исследовании невозможно полностью исключить ошибки в генотипировании или определении фенотипа, что может оказать отдаленные негативные последствия на

здоровье пациента [8]. Как и любой диагностический тест, генотип *CYP2C19* — это лишь один из факторов, который врачи должны учитывать при назначении ИПП.

В настоящее время данный метод исследования не входит в Клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи при гастритах, дуоденитах и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Исходя из вышеизложенного, на наш взгляд, было бы целесообразно включить данный метод диагностики в Клинические рекомендации и стандарты, что позволило бы клиницистам применять его более широко и оптимизировать выбор дозы ИПП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., Рожков А.В., Кондрашов А.В. Влияние полиморфизмов *CYP2C19* на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью: метаанализ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):11-16.
Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Rozhkov A.V., Kondrashov A.V. EFF ECT of *CYP2C19* genetic polymorphisms on the EFFI CACY of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;135(11):11-16. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 27218519 EDN: WXQEVD
2. Очиллов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена *CYP2C19* для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020;1(29):65-68.
Ochilov A.K., Musaeva D.M. Features of the *CYP2C19* gene for individualization of pharmacotherapy. *Novyj den' v medicine*. 2020;1(29):65-68. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 43014698 EDN: TFRWNM
3. Перфилова К.М., Бутина Т.Ю., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Шмакова Т.В., Трошина Т.А., и др. Полиморфизм гена *CYP2C19* при впервые выявленной и персистирующей хеликобактерной инфекции. В книге: *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*. Москва, 2023. С. 173-174.
Perfilova K.M., Butina T.Yu., Neumoina N.V., Shutova I.V., Shmakova T.V., Troshina T.A., et al. Polymorphism of the *CYP2C19* gene in newly diagnosed and persistent *Helicobacter pylori* infection. In: *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats*. Moscow, 2023. Pp. 173-174. (In Russ.)
4. *Прикладная фармакогенетика*: Монография. Под ред. Д.А. Сычева. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2021. Sychev D.A., ed. *Applied pharmacogenetics*: Monograph. Moscow - Tver: Triada Publishing House LLC; 2021. (In Russ.)
5. Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., и др. Влияние полиморфизма *CYP2C19* на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;4(4):66-73.
Neumoina M.I., Shmakova T.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Denisenko T.L., et al. Effects of *CYP2C19* Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;4(4):66-73. (In Russ.)
DOI: 10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73
6. El Roubi N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from *CYP2C19* pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-460.
DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835
7. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;10:2042098618809927.
DOI: 10.1177/2042098618809927
8. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubi N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417-1423.
DOI: 10.1002/cpt.2015
9. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). *Gene-specific Information Tables for CYP2C19*. (Accessed on 27.06.2023) <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>
10. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, et al. Isolated and interactive impact of common *CYP2C19* genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1685-1693.
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03921.x
11. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528-534.
DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
12. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(11):779-784.
DOI: 10.1007/s00228-004-0841-1
13. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of *CYP2C19* is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-726.
DOI: 10.1111/jgh.13233

14. Lin YA, Wang H, Gu ZJ, Wang WJ, Zeng XY, Du YL, et al. Effect of CYP2C19 Gene Polymorphisms on Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Levofloxacin Triple Therapy for Eradication of Helicobacter Pylori. *Med Sci Monit.* 2017;23:2701-2707. DOI: 10.12659/msm.901514
15. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103-113. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.10.002
16. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1267-1274. DOI: 10.1007/s00228-012-1252-3
17. Sun LN, Cao Y, Li YQ, Fang YQ, Zhang HW, Wang MF, et al. Impact of Gastric H⁺/K⁺-ATPase rs2733743 on the Intragastric pH-Values of Dexlansoprazole Injection in Chinese Subjects. *Front Pharmacol.* 2017;8:670. DOI: 10.3389/fphar.2017.00670
18. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, et al. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):108-113. DOI: 10.1067/mcp.2001.113723
19. He N, Huang SL, Zhu RH, Tan ZR, Liu J, Zhu B, et al. Inhibitory effect of troleandomycin on the metabolism of omeprazole is CYP2C19 genotype-dependent. *Xenobiotica.* 2003;33(2):211-221. DOI: 10.1080/0049825021000023996
20. Qiao HL, Hu YR, Tian X, Jia LJ, Gao N, Zhang LR, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):107-112. DOI: 10.1007/s00228-005-0063-1
21. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y, Mieno H, Nakamura M. Effect of omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different CYP2C19 genotypes, compared with omeprazole 20 mg and lafutidine 20 mg, a new H₂-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1149-1157. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01804.x
22. Park S, Hyun YJ, Kim YR, Lee JH, Ryu S, Kim JM, et al. Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on PK/PD Responses of Omeprazole in Korean Healthy Volunteers. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):729-736. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.5.729
23. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1046-1052. DOI: 10.1038/ajg.2009.632
24. Kurzawski M, Gawrońska-Szklarz B, Wrześniewska J, Siuda A, Starzyńska T, Drożdżik M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(10):877-880. DOI: 10.1007/s00228-006-0183-2
25. Bernal CJ, Aka I, Carroll RJ, Coco JR, Lima JJ, Acra SA, et al. CYP2C19 Phenotype and Risk of Proton Pump Inhibitor-Associated Infections. *Pediatrics.* 2019;144(6):e20190857. DOI: 10.1542/peds.2019-0857
26. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):521-528. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100043
27. Ormeci A, Emrence Z, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Evirgen S, et al. Can Helicobacter pylori be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(9):1795-1797. PMID: 27212172
28. Grabowski B, Lee RD. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]dexlansoprazole in healthy male subjects. *Clin Drug Investig.* 2012;32(5):319-332. DOI: 10.2165/11630930-000000000-00000
29. Shakhnovich V, Ward RM, Kearns GL. Failure of proton pump inhibitors to treat GERD in neonates and infants: a question of drug, diagnosis, or design. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):388-392. DOI: 10.1038/clpt.2012.86
30. Knebel W, Tammara B, Udata C, Comer G, Gastonguay MR, Meng X. Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(3):333-345. DOI: 10.1177/0091270010366146
31. Shakhnovich V, Brian Smith P, Guptill JT, James LP, Collier DN, Wu H, et al. A Population-Based Pharmacokinetic Model Approach to Pantoprazole Dosing for Obese Children and Adolescents. *Paediatr Drugs.* 2018;20(5):483-495. DOI: 10.1007/s40272-018-0305-1
32. Kearns GL, Blumer J, Schexnayder S, James LP, Adcock KG, Reed MD, et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(11):1356-1365. DOI: 10.1177/0091270008321811
33. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez-Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association Between CYP2C19*17 Alleles and pH Probe Testing Outcomes in Children With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(1):89-96. DOI: 10.1002/jcph.977
34. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):69-77. DOI: 10.1007/s00431-017-3051-4
35. Mougey EB, Williams A, Coyne AJK, Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. CYP2C19 and STAT6 Variants Influence the Outcome of Proton Pump Inhibitor Therapy in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(5):581-587. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002480
36. Lima JJ, Lang JE, Mougey EB, Blake KB, Gong Y, Holbrook JT, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms and lansoprazole-associated respiratory adverse effects in children. *J Pediatr.* 2013;163(3):686-691. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.017
37. Cicali EJ, Blake K, Gong Y, Mougey EB, Al-Atrash H, Chambers N, et al. Novel Implementation of Genotype-Guided Proton Pump Inhibitor Medication Therapy in Children: A Pilot, Randomized, Multisite Pragmatic Trial. *Clin Transl Sci.* 2019;12(2):172-179. DOI: 10.1111/cts.12589
38. Tang M, Blake KV, Lima JJ, Mougey EB, Franciosi J, Schmidt S, et al. Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods. *Contemp Clin Trials.* 2019;78:27-33. DOI: 10.1016/j.cct.2019.01.009

Информация об авторах

Рута Артем Викторович, к.м.н., доцент кафедры про-
фпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ
ВО «Саратовский государственный медицинский универ-
ситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6500-7877>; e-mail:
artem_ruta@mail.ru.

Лучинина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры
профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ
ВО «Саратовский государственный медицинский универ-
ситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>; Researcher
ID: AAD-4774-2021; eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244; Scopus Author
ID: 57217133083; e-mail: eluchinina16@mail.ru.

Шелехова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клиниче-
ской фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава
России, Саратов, Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>; e-mail: tshelexova@mail.ru.

Лучинин Евгений Алексеевич, преподаватель кафедры про-
фпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ
ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>; eLIBRARY SPIN:
7302-3654; Scopus Author ID: 57220079650; e-mail: luchinin.
gly10@gmail.com.

Зайцева Марина Рудольфовна, к.м.н., доцент кафедры
профпатологии, гематологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский уни-
верситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4875-5861>; e-mail:
zayceva5505@mail.ru.

Information about the authors

Artem V. Ruta, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky,
Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6500-7877>;
e-mail: artem_ruta@mail.ru.

Elena V. Luchinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky,
Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>;
Researcher ID: AAD-4774-2021; eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244;
Scopus Author ID: 57217133083; e-mail: eluchinina16@mail.ru.

Tatyana V. Shelekhova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky
of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>; e-mail: tshelexova@mail.ru.

Evgeny A. Luchinin, Associate Professor of the Department
of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacol-
ogy, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky, Saratov,
Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594> eLIBRARY
SPIN: 7302-3654; Scopus Author ID: 57220079650; e-mail: luchinin.
gly10@gmail.com.

Marina R. Zaitseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
of the Department of Occupational Pathology, Hematology and
Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I.
Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4875-5861>; e-mail: zayceva5505@mail.ru.

Получено / Received: 02.10.2023

Принято к печати / Accepted: 19.02.2024

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Немер М.Н. Абдуллах, И.И. Белоусов, З.А. Гончарова, Р.С. Исмаилов, О.Ю. Руденко, А.С. Пчелкин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. В настоящем обзоре представлена актуальность обязательной оценки функции нижних мочевых путей при рассеянном склерозе для выявления симптомов со стороны нижних мочевых путей, характера и выраженности инвалидизации пациентов относительно нарушений мочеиспускания. Симптомы нижних мочевых путей при рассеянном склерозе многообразны и соотносятся с фазами миктурического цикла. Нарушения акта мочеиспускания при рассеянном склерозе наиболее часто представлены императивными позывами к мочеиспусканию или спорадическими эпизодами задержки мочеиспускания. При прогрессировании заболевания наряду с императивностью и сенсорными нарушениями формируется недержание мочи, результирующее до тотального недержания мочи в наиболее тяжёлых случаях. Также может формироваться хроническая ретенция мочи, что определяет необходимость отведения мочи из мочевого пузыря посредством уретрального дренирования. В свою очередь существенно повышается риск развития инфекции мочевых путей, в том числе катетер-ассоциированной.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нарушения мочеиспускания, симптомы нижних мочевых путей, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей.

Для цитирования: Абдуллах Немер М.Н., Белоусов И.И., Гончарова З.А., Исмаилов Р.С., Руденко О.Ю., Пчелкин А.С. Нарушения мочеиспускания при рассеянном склерозе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):23-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-23-31.

Контактное лицо: Игорь Иванович Белоусов, belrost_dept@mail.ru.

URINARY DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Nemer M.N. Abdallah, I.I. Belousov, Z.A. Goncharova, R.S. Ismailov, O.Yu. Rudenko, A.S. Pchelkin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. This review presents the relevance of mandatory assessment of the function of the lower urinary tract in multiple sclerosis to identify the lower urinary tract symptoms, the nature and severity of disability in patients regarding urinary disorders. Lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis are diverse and correlate with the phases of the urination cycle. Lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis include urinary urgency or sporadic episodes of urinary retention. As the disease progresses, along with urgency and sensory disturbances, urinary incontinence develops, resulting in total urinary incontinence in the most severe cases. Chronic urine retention may also form, which determines the need to urine diversion from the bladder through urethral drainage. In turn, the risk of developing urinary tract infections, including catheter-associated ones, increases significantly.

Keywords: multiple sclerosis, urinary disorders, lower urinary tract symptoms, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract.

For citation: Abdallah Nemer M.N., Belousov I.I., Goncharova Z.A., Ismailov R.S., Rudenko O.Yu., Pchelkin A.S. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):23-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-23-31.

Corresponding author: Igor I. Belousov, belrost_dept@mail.ru.

Введение

Согласно существующим представлениям, отражённым в текущих мировых клинических рекомендациях, под рассеянным склерозом (РС) (МКБ-Х: G35) понимают хроническое демиели-

низирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (ЦНС). Следствием этого патологического процесса яв-

ляется инвалидизация пациентов и значительное снижение качества их жизни¹ [1].

Течение РС сопровождается формированием очаговых перивентрикулярных инфильтратов из лейкоцитов (преимущественно макрофагов и лимфоцитов) и образованием бляшек двух типов: острых, характеризующихся повреждением олигодендроглиальных клеток с относительным сохранением аксонов и положительной окраской макрофагов на миелиновые антигены, и хронических, когда в бляшках формируется астроглиоз с меньшим количеством воспалительных клеток по сравнению с острыми бляшками [2]. Продуцируемые Т- и В-клетками системно и локально в ткани провоспалительные цитокины вызывают активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, приводят к аутоиммунному воспалительному поражению ткани ЦНС. Уже на ранних стадиях заболевания отмечаются нейродегенеративные изменения. Активация клонов сенсibilизированных клеток наряду с недостатком противовоспалительной, регуляторной систем, способствует хронизации процесса. Вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины [3].

РС является распространённым заболеванием, о чём свидетельствуют совокупные данные регистров 138 стран 6 регионов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленные в 3-ем издании Атласа Рассеянного склероза Международной федерации рассеянного склероза (MSIF, the Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition, 2020)².

В РФ, согласно обобщенным данным MSIF, заболеваемость варьируется в пределах от 51–100 случаев на 100 тыс. (региональные различия), что ниже, чем в вышеперечисленных и большинстве иных стран Европы, а также США, где данный показатель составляет 282 случая на 100 тыс. населения³.

Согласно данным Boyko A. et al. (2016), распространённость РС на территории РФ варьируется от 10 до 70 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от региона. Наибольшие показатели зафиксированы в Европейской части РФ (за-

падные и центральные регионы), наименьшие показатели отмечены на Дальнем Востоке [4].

В течение последнего десятилетия отмечается рост распространённости и заболеваемости РС во всех регионах, в том числе с низким риском развития заболевания (Дальний Восток, Северный Кавказ), и преимущественно в промышленно-развитых регионах среди городского населения и особенно в городах-миллионниках. Средний возраст дебюта РС варьирует в пределах 28,3–31,2 лет. Распространённость РС среди женского населения превалирует над мужским во всех возрастных группах, при этом соотношение между полами варьируется в зависимости от региона страны от 1,4:1 до 4:1. Несмотря на большую распространённость РС у женщин, у мужчин течение заболевания имеет, как правило, более быстро прогрессирующий прогрессивный характер и неблагоприятный прогноз. Общее количество пациентов с инвалидностью фиксируется на уровне ≈54 тыс. человек, из них 179 детей. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению летальности от РС с 0,50% (2017) до 0,61% (2019) от общего числа заболевших [5–6]. При отсутствии адекватного и современного лечения уже через 10 лет до 50% пациентов имеет трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет имеют трудности в самостоятельном передвижении более 50% больных. При длительности течения РС более 20 лет абсолютное количество пациентов имеют проблемы в самообслуживании [7].

В последнее десятилетие выделяют следующие типы течения РС: неактивный РС (без обострений и без признаков активности РС по данным МРТ), активный РС (наличие обострений или признаков активности РС, по данным МРТ), РС с прогрессированием и РС без прогрессирования⁴ [8].

В настоящее время постановка диагноза РС основана на комплексной оценке критериями McDonald, которые были впервые введены в 2001 г. и претерпели в последующем несколько редакций. Актуальным из них является пересмотр 2017 г., где постановка диагноза РС должна основываться на наличии клинических и радиологических признаков (MAGNIMS 2016 критерии) [9].

Клиническая картина РС характеризуется соответствующей неврологической симптоматикой/дефицитом, когнитивными нарушениями, обусловленными поражением различных областей головного и/или спинного мозга, а также поражением (чаще односторонним) зритель-

¹ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1, дата обращения: 18.10.2023.

² The Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world. In Atlas of MS. 3rd ed. The Multiple Sclerosis International Federation; Brighton, UK: 2020 Доступно по ссылке: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>; дата обращения: 19.10.23.

³ The Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world. In Atlas of MS. 3rd ed. The Multiple Sclerosis International Federation; Brighton, UK: 2020 Доступно по ссылке: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>; дата обращения: 19.10.23.

⁴ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1, дата обращения: 18.10.2023.

ного нерва, сопровождающегося нарушениями зрения⁵ [1]. В частности, поражение спинного мозга у пациентов с РС может проявляться различными нарушениями, в том числе урологическими. Клинически изолированный синдром дебютирует плейоморфной моно- или полисимптоматикой, которая, помимо сугубо неврологических или зрительных нарушений, может также сопровождаться нарушением мочеиспускания в виде императивных позывов, неудержания и ретенции мочи⁶ [8, 10].

Система тазовых органов, рассматриваемая при РС как единая функциональная система, подвергается обязательной оценке для выявления доминирующего типа нарушений, характера и выраженности инвалидизации. Нарушения функции тазовых органов при РС многообразны и проявляются как изменениями нормативности актов мочеиспускания и дефекации, так и сексуальными нарушениями. При усугублении тяжести РС развиваются нейрогенные миктурические расстройства, которые на начальном этапе представлены императивными позывами к мочеиспусканию или спорадическими эпизодами задержки мочеиспускания, частота которых возрастает с течением времени. При прогрессии заболевания наряду с императивностью и нарушениями чувствительности формируется недержание мочи (НМ), результирующее до тотального (ТНМ) в наиболее тяжёлых случаях. Также может развиваться хроническая ретенция мочи, что обуславливает необходимость дренирования мочевого пузыря (МП) и существенно повышает риск развития инфекции мочевых путей (ИМП), в том числе катетер-ассоциированной.

Кроме того, персистирующая нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) при отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии или в случае прогрессии симптоматики при утяжелении течения РС сопровождается развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса и уретерогидронефроза, что влечёт за собой прогрессирующую атрофию паренхимы и хроническую болезнь почек. Данные состояния оказывают дополнительное отрицательное влияние на уже измененное качество жизни пациента, определяемое имеющимся неврологическим дефицитом. Это, соответственно, приводит к увеличению расходов на медицинское обеспечение и повышает риск летального исхода в случае отсутствия

соответствующей своевременной терапии [11–13].

Патофизиология нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при рассеянном склерозе

Как уже было отмечено выше, РС затрагивает 2,8 миллиона человек во всем мире. При этом известно, что до 80% пациентов с этим заболеванием испытывают НДНМП. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) зачастую являются одними из самых ранних симптомов. И они существенно влияют на качество жизни пациентов. Клинически эти нарушения выражаются в ноктурии, ощущении полного мочевого пузыря, учащённым мочеиспусканием и/или императивным недержанием мочи, задержке мочи, слабой струей мочи. Наиболее частыми жалобами являются императивность и частота мочеиспусканий [14].

Объяснение множественности СНМП при РС находится в патофизиологии нервной системы. Так, рефлекторная дуга мочеиспускания у здорового индивидуума (рисунок 1А) состоит из ЦНС, связанной с гладкой мускулатурой детрузора посредством афферентных и эфферентных нервных путей и нейронов. Эффективность этой связи является ключом к обеспечению нормальной функции нижних мочевых путей (НМП). Мостовой центр мочеиспускания (МЦМ) или ядро Баррингтона (Barrington's nucleus), расположенный в стволе головного мозга, постоянно получает информацию о состоянии МП (полный/пустой) через афферентные сенсорные нейроны. Как полагают, МЦМ рефлекторно определяет прекращение или продолжение заполнения МП на основе полученной информации. Далее МЦМ передает эти команды вниз в спинной мозг, далее по эфферентным периферическим симпатическим и парасимпатическим нейронам в детрузор и сфинктер уретры для облегчения мочеиспускания. Краниальнее ПМЦ получает импульсы от префронтальной коры, которая также [15].

При развитии РС тип НДНМП определяется локацией очагов поражения нервной системы. Так, при расположении очага РС над МЦМ происходит потеря коркового/произвольного торможения детрузорного рефлекса ствола мозга/МЦМ, что приводит к нейрогенной детрузорной гиперактивности (ДГ) [16] (рис. 1Б).

Нахождение очагов РС между МЦМ и пояснично-крестцовым отделом спинного мозга определяет потерю координации между сфинктером и детрузором, что клинически выражается в истинной детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) и может привести к инфра-

⁵ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1, дата обращения: 18.10.2023.

⁶ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1, дата обращения: 18.10.2023.

везикальной обструкции высокого давления и, возможно, к задержке мочи, острой или хронической [8]. Нерогенная ДГ с ДСД с механистической точки зрения описывается как недержание мочи при высоком детрузорном давлении, превышающем сопротивление рефлекторно закрытой уретры [17] (рисунок 1В). Кроме того, ранее находившиеся в состоянии покоя афферентные С-волокна могут стать механочувствительными и реагировать на растяжение мочевого пузыря, приводя к ДГ без инфравезикальной обструкции [18].

При поражении крестцового отдела у пациента возможна потеря двигательной иннервации детрузора. В результате меняется сила и длительность сокращения детрузора при мочеиспускании, развивается детрузорная гипоактивность. Кроме того, потеря тонуса уретрального сфинктера может привести к недержанию мочи (рис. 1Г [19]). Однако данные изменения при РС не встречаются или являются казуистическими.

Нарушение функции мочеиспускания возникает в любой период течения РС и, как уже отмечалось, проявляется различными СНМП [20]. В большинстве случаев СНМП начинают оказывать значимое влияние на состояние пациентов в среднем через 6 лет после появления неврологических расстройств. Однако следует отметить, что в 5–10% случаев расстройства мочеиспускания дебютируют после первой атаки РС [21].

По сводной статистике, следующей из докладов GENULF (Groupe de Neuro-Urologie de Langue

Française) и NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis), о различных СНМП сообщают от 19% до 96% пациентов с РС. При этом в случае длительности заболевания более десяти лет различные СНМП отмечает уже более 90% пациентов [21–23].

Согласно консенсусу комитета по стандартизации терминологии Международного общества удержания (International Continence Society, ICS), в 2002 г. были определены три основные категории СНМП. В 2015 г. они подверглись пересмотру группой экспертов Британского Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), а в 2019 г. обновлены рабочей группой комитета по стандартизации терминологии Международного общества удержания на основании актуальных данных исследований различных физиологических и патологических показателей мочеиспускания (табл. 1) [24–26].

Нейрогенные СНМП у пациентов с РС вследствие НДНМП преимущественно проявляются в виде синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГаМП), выделенного в отдельную субкатегорию нарушений накопления (ICS 2019), в основе которого лежит уродинамически подтвержденная нейрогенная ДГ [22].

По данным уродинамических исследований, средняя частота выявляемости нейрогенной ДГ у пациентов с РС составляет 62–65%. С меньшей частотой отмечено развитие микционных нарушений, в основе которых лежит детрузорно-

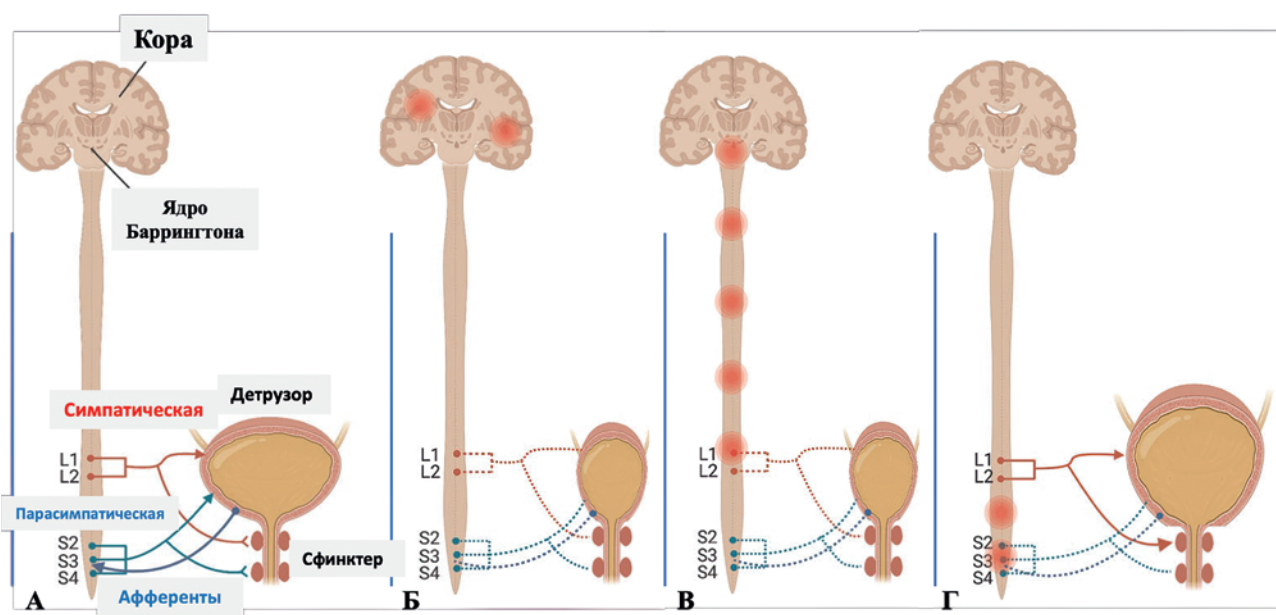


Рисунок 1. Соответствие очага рассеянного склероза (обозначено красными полями) типу развившейся нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (описание в тексте).

Займствовано из Ramasamy R. et al, 2021, с изменениями [19].

Таблица 1

Классификации симптомов нижних мочевых путей

Симптомы накопления	Симптомы опорожнения	Постмиктурические симптомы
ICS 2002		
Поллакиурия Ургентность НМ (стрессовое, ургентное) Ноктурия	Снижение скорости мочеиспускания Разбрызгивание, прерывание струи мочи Задержка мочи Напряжение при микции	Постмиктурический дриблинг Ощущение неполного опорожнения МП
NICE 2015		
Ургентность Дневная поллакиурия Ноктурия НМ Нарушенная чувствительность МП	Задержка мочи Прерывистость микции Снижение скорости мочеиспускания Разбрызгивание струи мочи Напряжение при микции Терминальный дриблинг	Ощущение неполного опорожнения МП
ICS 2019		
Основные симптомы накопления: Увеличенная частота мочеиспусканий Увеличенная частота дневных микций Ноктурия Полиурия (дневная, ночная) Симптомы нарушенной чувствительности: Повышенное ощущение наполнения МП Ургентность Мочепузырная дисэстезия (сниженное, отсутствие или атипичное ощущение наполнения МП) Симптомы недержания: НМ стрессовое, ургентное, смешанное Энурез НМ (постоянное, асенситивное, постуральное, ассоциированное с инвалидностью, при переполнении, при сексуаль возбуждении/оргазме) Синдром нарушенного накопления Детрузорная гиперактивность: ургентность, дневная и/или ночная поллакурия с НМ (мокрый ГаМП) или без НМ (сухой ГаМП)	Основные симптомы опорожнения: Задержка мочеиспускания Парурез («застенчивый» мочевого пузыря) Эпизодическая задержка мочи Напряжение при микции Снижение скорости мочеиспускания Прерывистость, разбрызгивание струи мочи Терминальный дриблинг Мочеиспускание, зависимое от положения Дизурия, Странгурия, Гематурия, Пневматурия Фекалурия, Хилурия Задержка мочи (острая, хроническая) Синдром нарушенного опорожнения Детрузорная гипоактивность / Синдром гипоактивного МП	Ощущение неполного опорожнения МП Необходимость не-медленного повторного мочеиспускания («двойное» мочеиспускание) Постмиктурическое НМ Постмиктурическая ургентность

Примечания: НМ — недержание мочи, МП — мочевого пузырь, ГаМП — гиперактивный мочевого пузырь.

сфинктерная диссинергия (ДСД) и детрузорная гипоактивность (ДГи). Последняя проявляется синдромом гипоактивного мочевого пузыря (ГиМП). Средняя частота верификации ДСД при уродинамическом исследовании составляет 20–35%, а ДГи составляет 20–25%. В зависимости от уровня поражения могут доминировать различные уродинамические профили, формируя специфичные симптомы накопления, или их комбинации с миктурическими и/или постмиктурическими симптомами. Следует отметить, что нарушение комплаентности детрузора также встречается у пациентов с РС, хотя и является наименее часто выявляемым уродинамическим профилем (6–12%) [27].

Среди всех СНМП симптомы накопления, ассоциированные с синдромом ГаМП, являются

основной категорией нарушений мочеиспускания, выявляемой при РС. Ургентность, увеличенную частоту мочеиспусканий и ургентное НМ отмечают 19–99% пациентов с нейрогенными СНМП при РС. С относительно меньшей частотой верифицирует наличие симптомов опорожнения (задержанное мочеиспускание, прерывистое мочеиспускание) и постмиктурических симптомов (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) 34–79% пациентов. Комбинированные формы нарушения мочеиспускания, ассоциированные с ДСД с/без ДГи, клинически представлены синдромом ГиАМП, определяются в 50–60% случаев [22, 28].

Описанная выше спектральная характеристика нарушений мочеиспускания при РС основана на данных исследовательских групп

GENULF (2007) и NARCOMS (2014), которые неоднократно подтверждались в иных менее масштабных работах.

Наиболее релевантный систематический обзор *Al Dandan H.B. et al. (2020)* (11 кросс-секционных исследований и 1 исследование «случай-контроль»: 1988–2016 гг., 2507 пациентов с РС, возраст — 18–89 лет), где различные СНМП, определённые по данным анкетирования ($n = 1311$, 7 работ) у 68,41% респондентов, детектированы посредством уродинамического исследования ($n = 153$, 3 работы) у 63,95% тестируемых, показал, что наиболее частым симптомом по опросникам являлось учащённое мочеиспускание (73,45%), реже пациенты рапортовали об urgenности (63,87%), неполном опорожнении мочевого пузыря (60,56%), ноктурии (58,95%) и НМ (42,90%). Среди уродинамических типов доминировала нейрогенная ДГ (42,90%), но ДСД также была определена в значительном количестве случаев (35,44%) [21]. Таким образом, нейрогенная ДГ и ассоциированный с ней синдром ГамП с/без НМ, несомненно, продолжают определяться как доминирующий тип НДНМП у пациентов с РС.

Как уже упоминалось выше, в основе синдрома ГамП лежит ДГ, под которой, согласно обновлённому определению Международного Общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) от 2019 г., понимают спонтанные или спровоцированные сокращения детрузора различной продолжительности и амплитуды с/без недержания мочи во время цистометрии наполнения, сопровождающиеся симптомами urgenности [26].

Выделяют несколько подтипов ДГ, которые имеют различия как в этиологии возникновения, так и периоде генерации активности детрузора и её подавляемости при выполнении цистометрии наполнения наряду с характерными особенностями уродинамического паттерна (табл. 2) [26, 29–30].

Уродинамические исследования демонстрируют, что идиопатическая ДГ превалирует над нейрогенной. В то же время частота регистрации фазической и терминальной ДГ у пациентов с РС оказалась сопоставимой, хотя, по данным *Gazevski J.B. et al. (2018)*, терминальная ДГ более характерна для пожилых пациентов с неврологическими нарушениями [30]. Патофизиологическим базисом формирования нейрогенной ДГ является нарушение накопительной функции мочевого пузыря. Как уже было указано, снижение центральных тормозных влияний на МЦМ, в первую очередь ядра накопления, приводит к дисрегуляции сакро-спинального центра, обеспечивающего непосредственную автономную иннервацию мочевого пузыря через симпатические *nn. hypogastrici* (Th12-L2) и парасимпатические *nn. pelvici* (S2-S4) и соматическую иннервацию наружного сфинктера посредством *nn. pudendi* (S2-S4, ядро Онуфа (Onuf's nucleus)). Гипогастральные нервы через $\beta 3$ -адренергические рецепторы обеспечивают релаксацию мочевого пузыря и повышают тонус сфинктеров, а тазовые нервы, напротив, через мускарин-3 рецепторы создают противоположную эффекторность при стимуляции [31–32].

Изменение фаз наполнения и опорожнения миктурического цикла определяется регуляцией ЦНС в зависимости от выраженности паттернов афферентации от проприорецепторов и ноцицепторов стенки мочевого пузыря при её растяжении. Некоторыми авторами демиелинизирующее поражение именно в головном мозге рассматривается как преобладающая причина формирования нейрогенной ДГ. В норме процессинг сенсорной информации в нижней лобной извилине приводит к появлению ощущения позыва к микции при наполнении мочевого пузыря от 250–300 мл. При нейрогенной ДГ вследствие супрапонтинного поражения сенсорные стимулы при наполнении менее 200 мл вызывают ощущение выраженного позыва к мочеис-

Таблица 2

Классификация детрузорной гиперактивности

Этиология	Паттерн
Первичная идиопатическая детрузорная гиперактивность	Фазическая детрузорная гиперактивность — непроизвольное сокращение детрузора в течение цистометрии наполнения с/без недержания мочи
Вторичная нейрогенная детрузорная гиперактивность, обусловленная неврологической причиной	
Вторичная не-нейрогенная детрузорная гиперактивность, обусловленная иными факторами при отсутствии неврологической этиологии (конкременты мочевого пузыря, доброкачественная простатическая обструкция, опухолевые поражения и т.п.)	Терминальная детрузорная гиперактивность — однократное неподдающееся непроизвольное сокращение детрузора, возникающее при достижении максимальной цистометрической емкости, приводящее к полному опорожнению мочевого пузыря или недержанию мочи

спусканию, который трудно поддается кортикальной регуляции. На спинальном уровне при ослаблении центрального контроля регистрируется сдвиг в балансе автономной регуляции в сторону парасимпатикотонии [33–34].

Кроме вышеперечисленного, существуют и иные патофизиологические механизмы, которые также обуславливают развитие ДГ. Так, например, определенную роль в формировании нейрогенной ДГ играет реактивация патологического примитивного спинального рефлекса, опосредованного С-волоками, обуславливающего появление ДГ в фазу наполнения мочевого пузыря [9]. Нестабильность уретрального сфинктера вследствие ослабления центрального контроля над пудендальной регуляцией его активности наряду со снижением паттерна стимулов, обеспечивающих тонус уретры, также являются потенциальными источниками формирования ДГ [29].

Заключение

Представленный анализ литературы демонстрирует тот факт, что РС является тяжёлым прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидизации и вызывающим у ряда пациентов нарушения мочеиспускания. При этом есть определенная закономерность клинической симптоматики со стороны нижних мочевых путей: наиболее часто отмечается ДСД, нередко сопровождающаяся нарушением чувствительной функции мочевого пузыря и развитием инфравезикальной обструкции с хронической непол-

ной задержкой мочи. Эти состояния определяют высокий риск развития хронической ретенции мочи в верхних мочевых путях, являются фактором риска развития хронической инфекции мочевых путей. Кроме того, у пациентов данной целевой группы с высокой частотой определяется наличие нейрогенной ДГ, клинически выражающейся в императивных позывах к мочеиспусканию, поллакиурии, ургентном недержании мочи. В совокупности эти изменения обуславливают социальную дезадаптацию пациентов и крайне низкое качество их жизни применительно к функции нижних мочевых путей.

В ряде случаев клиническое течение РС характеризуется первичным развитием СНМП, которые проявляются раньше, чем диагностируются специфические поражения ЦНС и соответствующий им уровень неврологического дефицита, что изменяет качество жизни пациентов уже на начальных стадиях заболевания.

Таким образом, вторичная нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, которой подвержены до 80% пациентов с РС, является клинически значимым состоянием, определяющим качество жизни больных и приводящим в долгосрочном течении к органическим изменениям органов мочевой системы и нарушению почечных функций. Эта совокупность определяет необходимость динамического наблюдения урологом пациентов с РС, имеющих нарушения акта мочеиспускания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–237. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2018;25(3):605. PMID: 29352526. DOI: 10.1111/ene.13536.
2. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777–788. Erratum in: *Neurology*. 2019;92(2):112. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
3. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol*. 2011;9(3):409–416. DOI: 10.2174/157015911796557911
4. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2016;13:1. DOI: 10.1186/s40893-016-0016-9
5. Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В., Токарева Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(5):138. Boynova I.V., Samarina D.V., Katorova A.V., Tokareva N.G. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in the Russian Federation. *Modern problems of science and education*. 2022;(5):138. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.32006
6. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020;10(5):305. DOI: 10.3390/brainsci10050305
7. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–759. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560

9. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):327-337. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000699
10. Sakakibara R. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Clin Auton Res*. 2019;29(3):313-320. DOI: 10.1007/s10286-018-0551-x
11. Castel-Lacanal E, Gamé X, Clanet M, Gasq D, De Boissezon X, Guillotreau J, Bourg V, Viala F, Rischmann P, Marque P. Urinary complications and risk factors in symptomatic multiple sclerosis patients. Study of a cohort of 328 patients. *Neurol Urodyn*. 2015;34(1):32-36. DOI: 10.1002/nau.22495
12. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, Singh A, Digesu GA, Panicari L, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1228-1234. DOI: 10.1111/ene.13010
13. Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102512. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102512
14. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):24. DOI: 10.1186/s12883-019-1582-1
15. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-466. DOI: 10.1038/nrn2401
16. Ramagopalan SV, Ebers GC. Genes for multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;371(9609):283-285. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60145-2. PMID: 18294983.
17. Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64(1):76-80. DOI: 10.1001/archneur.64.1.76
18. Schmierer K, McDowell A, Petrova N, Carassiti D, Thomas DL, Miquel ME. Quantifying multiple sclerosis pathology in post mortem spinal cord using MRI. *Neuroimage*. 2018;182:251-258. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.052
19. Ramasamy R, Smith PP. Animal modeling of lower urinary tract dysfunction associated with multiple sclerosis: Part I: Justification of the mouse model for MS research. *Neurol Urodyn*. 2021;40(4):950-957. DOI: 10.1002/nau.24649
20. Sparaco M, Bonavita S. Pelvic Floor Dysfunctions and Their Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. 2022;11(7):1941. DOI: 10.3390/jcm11071941
21. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care*. 2020;22(2):91-99. DOI: 10.7224/1537-2073.2019-030
22. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928. DOI: 10.1177/1352458506075651
23. Seddone S, Marturano M, Bientinesi R, Lucchini M, Bassi P, Mirabella M, Nociti V. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurol Urodyn*. 2021;40(6):1500-1508. DOI: 10.1002/nau.24687
24. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):116-126. DOI: 10.1067/mob.2002.125704
25. Faithfull S, Lemanska A, Aslet P, Bhatt N, Coe J, Drudge-Coates L, et al. Integrative review on the non-invasive management of lower urinary tract symptoms in men following treatments for pelvic malignancies. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1184-1208. DOI: 10.1111/ijcp.12693
26. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurol Urodyn*. 2019;38(2):433-477. DOI: 10.1002/nau.23897
27. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(5):277-287. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.05.006
28. Зырянов А.В., Баженов И.В., Филиппова Е.С., Устинов Г.С., Турова Е.Л., Тореев И.О., и др. Эпидемиология и характер расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. *Вестник урологии*. 2020;8(2):29-36. Ziryayov A.V., Bazhenov I.V., Philippova E.S., Ustinov G.S., Turova E.L., Toreyev I.O., et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. *Urology Herald*. 2020;8(2):29-36. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36
29. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988-1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
30. Gajewski JB, Schurch B, Hamid R, Averbek M, Sakakibara R, Agrò EF, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurol Urodyn*. 2018;37(3):1152-1161. DOI: 10.1002/nau.23397
31. Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(11):1274-1280. DOI: 10.1177/1352458519894714
32. Qin C, Wang Y, Gao Y. Overactive Bladder Symptoms Within Nervous System: A Focus on Etiology. *Front Physiol*. 2021;12:747144. DOI: 10.3389/fphys.2021.747144
33. Шварц П.Г., Дутов В.В. Полиморфизм синдрома гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Вестник урологии*. 2016;(3):41-60. Shvarts P.G., Dutov V.V. Polymorphism of the syndrome of hyperactive urinary bladder in patients with acute and chronic vascular diseases of the brain. *Urology Herald*. 2016;(3):41-60. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-41-60
34. Vieira B, Costa A, Videira G, Sá MJ, Abreu P. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Med Port*. 2015;28(1):51-55. DOI: 10.20344/amp.5562

Информация об авторах

Абдуллах Немер М.Н., аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0006-0252-2752; e-mail: n_m2015@live.com.

Белоусов Игорь Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-0674-9429; e-mail: belrost_dept@mail.ru.

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая центром неврологическим Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7093-9548; e-mail: centrms@mail.ru.

Исмаилов Руслан Самедович, к.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-1958-9858; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com.

Руденко Ольга Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Пчелкин Артем Сергеевич, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0003-0103-0412; pchelkin131@mail.ru.

Information about the authors

Abdallah Nemer M.N., postgraduate student (PhD) of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0006-0252-2752; e-mail: n_m2015@live.com.

Belousov Igor I., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-0674-9429; e-mail: belrost_dept@mail.ru.

Goncharova Zoya A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Head of the Neurological Center of the Clinic of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-7093-9548; e-mail: centrms@mail.ru.

Ismailov Ruslan S., Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-1958-9858; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com.

Rudenko Olga Yu., Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Pchelkin Artem S., 6th year student, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0003-0103-0412; pchelkin131@mail.ru.

Получено / Received: 02.11.2023

Принято к печати / Accepted: 06.11.2023

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А.С. Самакаев, С.Е. Глова, Л.А. Хаишева, М.А. Лапушкина, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить прогностическое влияние уровня факторов роста фибробластов 23 на течение ишемической болезни сердца в зависимости от стадии хронической болезни почек. **Материалы и методы:** в исследование включены 108 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, хронической болезнью почек (ХБП) С1–С4, средний возраст составил $67,62 \pm 12,51$ лет (55 мужчин и 53 женщины). Проведена оценка уровня фактора роста фибробластов 23 с помощью мультиматриксного иммуноферментного анализа Biomedica FGF 23. Через 12 месяцев наблюдения оценивали наличие кумулятивной конечной точки, включавшей возникновение острого коронарного синдрома, инсульта, транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности и смерти. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при $p < 0,05$. **Результаты:** разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и ХБП установила, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичность 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет кумулятивная конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения. **Заключение:** для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня FGF 23.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, хроническая болезнь почек, стадия хронической болезни почек, фактор роста фибробластов 23, FGF 23.

Для цитирования: Самакаев А.С., Глова С.Е., Хаишева Л.А., Лапушкина М.А., Шлык С.В. Прогностическое влияние фактора роста фибробластов 23 на течение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):32-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-32-37.

Контактное лицо: Светлана Евгеньевна Глова, glova_svetlana@mail.ru.

PROGNOSTIC INFLUENCE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

A.S. Samakaev, S.E. Glova, L.A. Khaishcheva, M.A. Lapushkina, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the prognostic impact of the level of fibroblast growth factors 23 on coronary heart disease depending on the stage of chronic kidney disease. **Materials and methods:** the study included 108 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina (stress), functional class 1–3, chronic kidney disease (CKD) C1–C4, average age was $67,62 \pm 12,51$ years (55 men and 53 women). The level of fibroblast growth factor 23 was assessed using the Biomedica FGF 23 multimatrix enzyme-linked immunosorbent assay. After 12 months of follow-up, the presence of a cumulative endpoint including the occurrence of acute coronary syndrome, stroke, transient ischemic attack, heart failure and death. Differences in data and correlations between them were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results:** the developed prognostic model to determine the likelihood of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and CKD found that the FGF 23 level is equal to 27.9 with a sensitivity of 62.7% and specificity of 62.5% to distinguish patients with ischemic heart disease and CKD in whom a cumulative endpoint will occur over 12 months of follow-up. **Conclusions:** to identify patients at high risk of cardiovascular complications in coronary artery disease and CKD, it is advisable to use determination of FGF 23 level.

Keywords: coronary heart disease, chronic kidney disease, stage of chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23, FGF 23.

For citation: Samakaev A.S., Glova S.E., Khaishcheva L.A., Lapushkina M.A., Shlyk S.V. Prognostic influence of fibroblast growth factor 23 on the course of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):32-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-32-37.

Corresponding author: Svetlana E. Glova, glova_svetlana@mail.ru.

Введение

Ишемическая болезнь сердца наряду с хронической болезнью почек занимает одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний по показателям заболеваемости и смертности. Фактор роста фибробластов 23 (FGF 23) — биомаркер, являющийся регулятором фосфатного метаболизма и играющий важную роль в патогенезе многих осложнений при ХБП [1].

Установлено, что повышение уровня FGF-23 может быть ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых исходов, таких как артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, субклинический атеросклероз, смерть [2].

Установлено, что повышение уровня FGF-23 может ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых исходов [2].

Необходимы исследования, которые оценивают снижение уровня FGF-23 у пациентов уменьшить сердечно-сосудистые события, особенно при заболевании почек. Поэтому представляет интерес определение влияния FGF 23 на сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с ИБС и ХБП, а также построение прогностической модели, определяющий вероятность возникновения конечных точек в зависимости от показателя FGF 23.

Цель исследования — изучить наличие взаимосвязи уровня факторов роста фибробластов 23 с течением ишемической болезни сердца в зависимости от наличия хронической болезни почек.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 108 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения (СН), функциональным классом 1–4 и хронической болезнью почек. Средний возраст пациентов составил $67,62 \pm 12,51$ лет (55 мужчин и 53 женщины). Перед участием в исследовании пациенты должны были подписать информированное согласие, исследование было одобрено местным этическим комитетом.

Включались пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие и имевшие диагноз ИБС со стабильной стенокардией напряжения, функциональным классом 1–3.

Исключали из исследования пациентов с злокачественными новообразованиями, зависимостью от психотропных препаратов или алкоголя, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями почек, приводящими к снижению скорости клубочковой фильтрации.

Наличие диагноза «Ишемическая болезнь сердца» подтверждали в соответствии с критериями стабильной стенокардии напряжения (РКО, 2020) [3]. Хроническая болезнь почек подразделялась на стадии в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (2021) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI-2009 [4, 5, 6].

Для количественного определения уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF 23) использовался мультиматриксный иммуноферментный анализ в Biomedica FGF 23.

Через 12 месяцев наблюдения оценивалась наличие кумулятивной конечной точки, включающей острый коронарный синдром, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, сердечную недостаточность и смерть.

Включённые в исследование пациенты были разделены на группы в зависимости от ФК ИБС, стадии ХБП, наличия кумулятивной конечной точки.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2016. Нормальное распределение данных оценивалось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для статистической значимости применялись t-критерий Стьюдента или критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные представлялись в виде относительной частоты (n, %) и сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Использовали прогностическую модель для определения вероятности возникновения конечной точки в зависимости от показателя FGF 23 с помощью бинарной логистической регрессии, использовали метод анализа ROC-кривых.

Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включённые в исследование, были в возрасте от 35 до 92 лет, в среднем их возраст составил $67,62 \pm 12,51$ года (табл. 1), длительность ИБС — 10,0 лет [95% ДИ 3,00–20,00].

Средний индекс массы тела (ИМТ) соответствовал наличию избыточной массы тела 26,59 кг/м² [95% ДИ 23,88–29,00], объём талии — 95,0 см, [95% ДИ 83,00–110,00]. Средний уровень САД и ДАД регистрировался в пределах целевых значений, однако были зафиксированы показатели САД до 180,0 мм рт. Ст., ДАД — до 100,0 мм рт. ст. ЧСС в среднем составила 68,0 ударов в минуту [95% ДИ 63,50–75,00] и колебалась в пределах от 54,0 до 84,0 ударов в минуту.

Анализ возникновения кумулятивной конечной точки в зависимости от тяжести функционального класса стабильной стенокардии

напряжения показал отсутствие статистически значимых различий (p=0,36) (табл. 2). Аналогичные данные были получены и для анализа в зависимости от стадии ХБП (p=0,392).

При оценке уровня FGF 23 в зависимости от возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев установлено статистически значимое увеличение показателя в случае возникновения неблагоприятных событий (p < 0,05, табл. 3).

При построении прогностической модели для определения вероятности возникновения конечных точек в зависимости от показателя

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС и ХБП

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, M ± SD, лет	67,62 ± 12,51	65,27 – 69,88	108	35,00	92,00
ИМТ, Me, кг/м ²	26,59	23,88 – 29,00	108	16,00	42,24
Объём талии, Me, см	95,00	83,00 – 110,00	108	58,00	140,00
САД, Me, мм рт. ст.	134,00	125,00 – 140,00	108	90,00	180,00
ДАД, Me, мм рт. ст.	80,00	70,00 – 85,00	108	58,00	100,00
ЧСС, Me, ударов в мин.	68,00	63,50 – 75,00	108	54,00	84,00
Длительность ИБС, Me, лет	10,00	3,00 – 20,00	108	0,00	40,00

Таблица 2

Анализ возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев в зависимости от ФК ИБС и стадии ХБП

Показатель	Значения	Кумулятивная конечная точка		p
		Нет (количество пациентов)	Да (количество пациентов)	
ИБС, класс стенокардии	Стенокардия напряжения ФК I	27	20	0,360
	Стенокардия напряжения ФК II	15	21	
	Стенокардия напряжения ФК III	13	12	
Стадия ХБП	ХБП С1	8	5	0,392
	ХБП С2	6	12	
	ХБП С3а	20	17	
	ХБП С3в	21	19	

Таблица 3

Уровень FGF 23 в зависимости от возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев

Показатель	Категория	FGF 23			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Кумулятивная конечная точка в течение 12 мес.	Нет	24,65	12,65–31,25	56	0,002*
	Да	40,10	20,06–52,16	59	

Примечание: * — уровень статистической значимости p < 0,05.

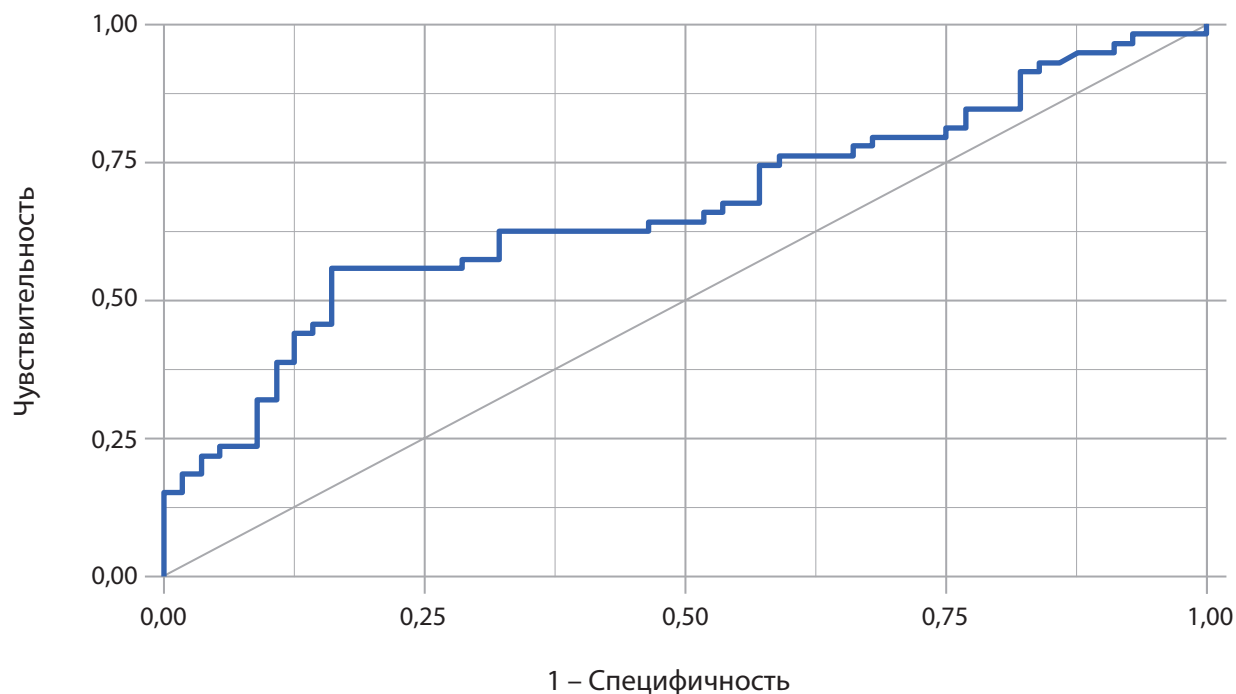


Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности возникновения кумулятивной конечной точки от FGF 23.

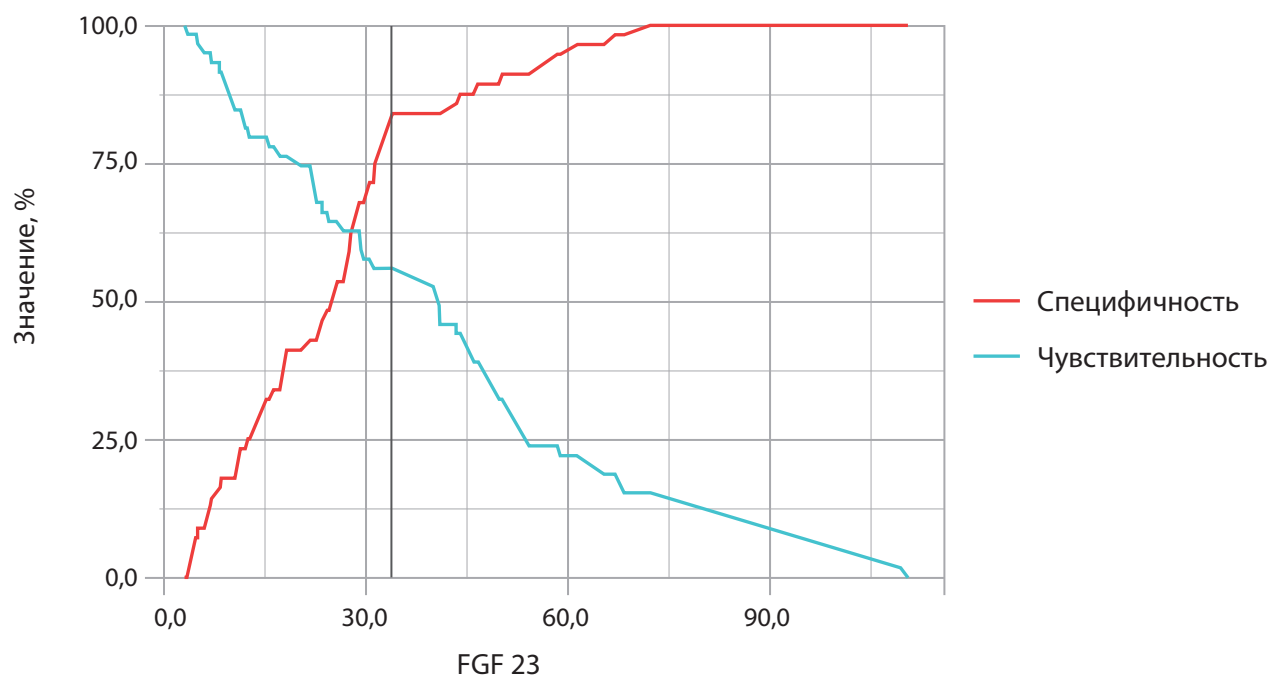


Рисунок 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя FGF 23.

FGF 23 с помощью бинарной логистической регрессии получены пороговые значения показателя. С помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

При построении ROC-кривых площадь под ними составила $0,668 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,569–0,766. Статистическая значимость полученной

модели соответствовала уровню $p=0,002$.

С помощью ROC анализа (рис. 2) было установлено, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичностью 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения.

Обсуждение

На ранних стадиях хронической болезни почек регистрируется повышение уровня FGF-23, что отражает возможность контроля уровня фосфатов, но одновременно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведённые исследования показали связь между высокими уровнями FGF-23 и коронарными и другими ишемическими сердечно-сосудистыми событиями. В исследовании, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которое включало 704 пациента с ишемической болезнью сердца более высокие уровни FGF-23 были связаны с возникновением комбинированной конечной точки, а именно возникновением острого коронарного синдрома, инсульта или транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности и смерти [7]. Результаты исследования сердечно-сосудистого здоровья показали, что у участников с более высокими уровнями FGF-23 чаще наблюдалось возникновение острого инфаркта миокарда и инсульта [8]. FGF-23 связан с ускоренной кальцификацией бляшек, а также с прогрессирующей тяжестью атеросклероза, с точки зрения количества сосудистых бляшек, и действует как фактор риска стеноза коронарных артерий, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИБС [9].

У пациентов с тяжёлой стадией ХБП, находящихся на диализе, было установлено, что уровень FGF-23 связан с сердечно-сосудистой смертностью и смертью от всех причин [10, 11]. Также связь повышенного уровня FGF-23 с более высоким риском смертности была выявлена у пациентов с сердечной недостаточностью и сни-

женной фракцией выброса [12]. Проведённый мета-анализ восьми исследований с участием 16 702 пациентов с ИБС показал, что повышенный уровень FGF-23 был связан с более высоким риском сердечно-сосудистых событий (отношение рисков [ОР] 1,56; 95% ДИ 1,32–1,84), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,99; 95% ДИ 1,38–2,86) и смертности от всех причин (ОР 1,95; 95% ДИ 1,67–2,27). Кроме того, увеличение уровня FGF-23 в два раза было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 24% [13].

Таким образом, полученные нами результаты соотносятся с данными, полученными на других когортах пациентов с ишемической болезнью сердца.

Заключение

Разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и ХБП установила, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичностью 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет кумулятивная конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения. Уровень FGF-23 в крови может предоставить важную прогностическую информацию у пациентов с ИБС и ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
2. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(6):423-429. DOI: 10.1097/MED.0000000000000294
3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
5. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-627. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
6. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
7. Tuñón J, Fernández-Fernández B, Carda R, Pello AM, Crisóstomo C, Tarín N, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease.

- Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(7):685-693.
DOI: 10.1002/dmrr.2787
8. Deo R, Katz R, de Boer IH, Sotoodehnia N, Kestenbaum B, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and sudden versus non-sudden cardiac death: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):40-46.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.025
 9. Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stournaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1742-1748.
DOI: 10.1159/000495393
 10. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584-592.
DOI: 10.1056/NEJMoa0706130
 11. Scialla JJ, Parekh RS, Eustace JA, Astor BC, Plantinga L, Jaar BG, et al. Race, Mineral Homeostasis and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):25-34.
DOI: 10.1159/000438999
 12. Koller L, Kleber ME, Brandenburg VM, Goliasch G, Richter B, Sulzgruber P, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is an Independent and Specific Predictor of Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(6):1059-1067.
DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002341
 13. Zheng S, Wang C, Yan H, Xu M, Du Y. Fibroblast growth factor-23 as a biomarker of adverse outcomes in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2022;27(4):299-305.
DOI: 10.1080/1354750X.2022.2046857

Информация об авторах

Самакаев Азат Сафаевич, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Глова Светлана Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Лапушкина Марина Андреевна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ректор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Azat S. Samakaev, postgraduate, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Svetlana E. Glova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Marina A. Lapushkina, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 24.01.2024

Принято к печати / Accepted: 05.02.2024

ОЦЕНКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.А. Семенцова², А.И. Чесникова¹, В.Л. Коробка^{1,2}, О.Е. Коломацкая¹, М.Ю. Кострыкин^{1,2},
Е.А. Кудряшова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить особенности ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) разной степени выраженности. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 120 пациентов с АГ. В зависимости от наличия ААНК все пациенты были разделены на 3 группы: I группа — 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, II группа — 39 пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, III группа — 35 больных АГ без ААНК. Оценку особенностей ремоделирования сердца и сосудов проводили по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с использованием технологии Vasotens, ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) артерий нижних конечностей (АНК), эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, США). **Результаты:** в группе пациентов с выраженными нарушениями кровообращения нижних конечностей по сравнению с больными с бессимптомным течением ААНК были выявлены достоверно более низкие значения показателя, такие как время распространения отраженной волны (RWTT, мс) ($p=0,006$), и существенно более высокие значения показателей, такие как индекс аугментации (АИХ) и индекс аугментации в аорте (АИХао) ($p<0,05$). Выявлена прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной силы между степенью стенозирования (%) АНК и значениями показателей АИХ и АИХао ($r=0,345$, $p=0,001$). Определены более высокие значения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) у пациентов I и II групп в сравнении с показателями у пациентов III группы ($p<0,05$). Пациенты всех трёх групп имели повышенные значения ИММЛЖ, свидетельствующие о наличии гипертрофии миокарда левого желудочка. Вместе с тем у пациентов с АГ и выраженным ААНК определялись более высокие значения ИММЛЖ, чем у пациентов II ($p=0,004$) и III ($p=0,0001$) групп. Систолическая функция ЛЖ у всех пациентов, включённых в исследование, оценивалась как сохранная. Однако наиболее высокие значения фракции выброса (ФВ) регистрировались у пациентов с АГ без ААНК, которые были значимо выше показателей у пациентов с АГ и сопутствующим бессимптомным ААНК ($p=0,02$), а также у больных АГ и клинически манифестированным ААНК ($p=0,001$). **Выводы:** прогрессирование ААНК ассоциировалось с увеличением ригидности как периферических, так и магистральных артерий, что сопровождалось повышением нагрузки на миокард, которая в 97,8% случаев приводила к более выраженному ремоделированию миокарда по типу концентрической гипертрофии.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия, ремоделирование.

Для цитирования: Семенцова Н.А., Чесникова А.И., Коробка В.Л., Коломацкая О.Е., Кострыкин М.Ю., Кудряшова Е.А. Оценка ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):38-46. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-38-46.

Автор, ответственный за переписку: Коломацкая Ольга Евгеньевна, okolomackaya@mail.ru.

EVALUATION OF CARDIAC AND VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITY ARTERIES

N.A. Sementsova², A.I. Chesnikova¹, V.L. Korobka^{1,2}, O.E. Kolomatskaya¹, M.Yu. Kostyrykin^{1,2},
E.A. Kudryashova^{1,2}

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the features of cardiac and vascular remodeling in patients with arterial hypertension (AH) and atherosclerosis of the arteries of the lower extremities (LAA) of varying severity. **Materials and methods:** the study involved 120 patients with hypertension. Depending on the presence of AANK, all patients were divided into 3 groups: group 1 — 46 patients with hypertension and clinically manifested AANK, group 2 — 39 patients with hypertension and asymptomatic AANK, group 3 — 35 patients with hypertension without AANK. The characteristics of cardiac and vascular remodeling were assessed based on the results of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) using Vasotens technology, triplex ultrasound scanning (UTS) of the arteries of the lower extremities (LEA), and echocardiographic examination (EchoCG). Statistical data processing was carried out using Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, USA), Statistica 10.0 (StatSoft, USA) and IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, USA). **Results:** in the group of patients with severe circulatory disorders of the lower extremities, compared with patients with asymptomatic AANK, significantly lower values of the indicator — reflected wave propagation time (RWTT, ms) ($p = 0.006$) and significantly higher values of the indicator — augmentation index (AIX) were revealed) and augmentation index in the aorta (AIXao) ($p < 0.05$). A direct statistically significant correlation of moderate strength was revealed between the degree of stenosis (%) of the AANK and the values of the AIX and AIXao indicators ($r = 0.345$, $p = 0.001$). Higher values of the dimensions of the walls of the left ventricle (LV) were determined: the thickness of the interventricular septum (IVS) and the posterior wall of the left ventricle (PLW) in patients of the 1st and 2nd groups in comparison with the indicators in patients of the 3rd group ($p < 0.05$). Patients of all three groups had thickening of the left ventricle and intraventricular septum (> 11 mm) and an increase in LVMI. In patients with hypertension and severe AANK, the maximum values of LVMI were determined, which were significantly higher than the corresponding values in patients of the 2nd ($p = 0.004$) and 3rd ($p = 0.0001$) groups. LV systolic function in all patients included in the study was assessed as intact. However, the highest ejection fraction (EF) values were recorded in patients with hypertension without AANK, and were significantly higher than those in patients with hypertension and concomitant asymptomatic AANK ($p = 0.02$), as well as in patients with hypertension and clinically manifested AANK ($p = 0.001$). **Conclusions:** the progression of AANK was associated with an increase in the stiffness of both peripheral and main arteries, which was accompanied by an increase in the load on the myocardium, which in 97.8% of cases led to more pronounced myocardial remodeling of the concentric hypertrophy type.

Keywords: atherosclerosis, arterial hypertension, remodeling.

For citation: Sementsova N.A., Chesnikova A.I., Korobka V.L., Kolomatskaya O.E., Kostykin M.Yu., Kudryashova E.A. Evaluation of cardiac and vascular remodeling in patients with arterial hypertension in combination with atherosclerosis of the lower extremity arteries. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):38-46. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-38-46.

Corresponding author: Olga E. Kolomatskaya, okolomackaya@mail.ru.

Введение

Развитие и прогрессирование атеросклероза как медико-социальная проблема сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения [1]. Атеросклеротическое поражение артерий разных сосудистых бассейнов приводит к развитию цереброваскулярной болезни, ишемической болезни сердца, заболеваний артерий нижних конечностей [2,3].

Наряду с атеросклерозом значительный вклад в прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы вносит артериальная гипертензия (АГ). По данным крупнейшего отечественного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России составляет 44%, при сохраняющихся условиях к 2025 г. следует ожидать увеличение числа людей, страдающих гипертонической болезнью, до полутора миллиардов [4]. В исследованиях доказано, что риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности выше при наличии у больного АГ [5,6].

Степень и скорость прогрессирования атеросклероза и АГ во многом обусловлены жесткостью сосудистой стенки [7]. Повышение сосудистой жесткости рассматривается в ли-

тературе в качестве независимого маркера сердечно-сосудистой заболеваемости и определяет вероятность ухудшения прогноза [8]. Выявление признаков артериальной ригидности даёт возможность оценить наличие повышенной нагрузки на миокард, определить уровень сердечно-сосудистого риска и своевременно оптимизировать терапию, позволив предотвратить развитие осложнений [9].

В литературе встречаются единичные исследования, в которых оценивалось состояние сосудистого русла с учётом клинических проявлений атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) [10], однако не изучалось ремоделирование сердца и сосудов при наличии у больных АГ и ААНК разной степени выраженности.

Цель исследования — оценить особенности ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с АГ при наличии ААНК разной степени выраженности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 пациентов с подтверждённым диагнозом «АГ», которые находились на лечении в Ростовской

областной клинической больницы (г. Ростов-на-Дону). Из них у 85 пациентов был выявлен ААНК. Все пациенты были разделены на 3 группы: I группа — 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, II группа — 39 пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, III группу (группу сравнения) составили 35 больных АГ без ААНК.

В исследование не были включены пациенты, перенёсшие острый коронарный синдром (ОКС) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение предшествующих 6 месяцев при наличии данных за вторичную АГ, а также при наличии декомпенсации хронической сердечной недостаточности, постоянной формы фибрилляции предсердий, гемодинамически значимых пороков сердца, тяжёлой патологии печени и почек.

Клиническая характеристика пациентов разных групп представлена в таблице 1.

В I и II исследуемых группах преобладали пациенты мужского пола ($p<0,001$). Среди пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК количество курящих составило 61%, что достоверно больше, чем в группе пациентов с АГ и бессимптомным ААНК (31%, $p=0,006$), а также в группе пациентов с АГ и без ААНК (26%, $p=0,002$). Все пациенты были сопоставимы по степени АГ и длительности заболевания ($p>0,05$). Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), блокаторы медленных кальциевых ка-

налов (БМКК), бета-адреноблокаторы, диуретики, целевые значения АД не были достигнуты ни в одной из групп. Пациентам I и II группы с подтверждённым диагнозом ААНК проводилась оценка стадии хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) согласно классификации Фонтейна-Покровского по результатам дистанции ходьбы.

Оценка особенностей ремоделирования сердца и сосудов проводилась по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с использованием технологии Vasotens, ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) артерий нижних конечностей (АНК), эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Наряду со стандартными показателями СМАД всем пациентам, включённым в исследование, определяли параметры жесткости сосудистой стенки: время распространения отраженной волны, приведенное к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударов в минуту ((reflected wave transit time) RWTT, мс), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, приведённая к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударов в минуту (pulse wave velocity, PWVao, м/с), индекс аугментации, приведённый к ЧСС 75 ударов в минуту (augmentation index) AIx, %), амбулаторный индекс ригидности сосудов (ambulatory arterial stiffness index, AASI), индекс аугментации в аорте, приведённый к ЧСС 75 ударов в минуту (AIxao).

Диагноз «ААНК» выставляли по данным УЗТС артерий нижних конечностей. Среди всех пациентов с ААНК 45,9% случаев составили пациенты с I бессимптомной стадией согласно

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов, включённых в исследование

Показатели		I группа, n=46	II группа, n=39	III группа, n=35
Средний возраст, лет		61,7 ± 5,5	63,8 ± 8,1*	60,8 ± 8□
Пол, соотношение м/ж, %		98/2	82/18*	37/63□●
Курение, %		61	31*	26●
Степень АГ, достигнутая, %	1	22	31	34
	2	39	36	34
	3	39	33	32
Стаж АГ, лет		8,8±6,1	9,7±5,5	8,3±4,8
Стадия ГБ, %	II	-	10	37
	III	100	90	63
ХИНК, стадия, %	I	-	100	-
	II	50	-	-
	III	28,2	-	-
	IV	21,8	-	-

Примечание: $p < 0,05$ * — при сравнении групп I и II; □ — при сравнении групп II и III; ● — при сравнении групп I и III.

классификации Фонтейна-Покровского, у 27,1% пациентов определялась II стадия, у 15,3% — III стадия и у 11,7% пациентов — IV стадия хронической ишемии нижних конечностей.

Статистическую обработку данных, полученных в исследовании, осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 16, Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistica 26.0. Сравнительный анализ количественных данных проводили при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента, метода ANOVA) и непараметрических (Манна-Уитни, Краскела-Уолиса) критериев. Пороговым уровнем статистически значимых межгрупповых различий считали $p < 0,05$. Апостериорный анализ при межгрупповом сравнении проводился с поправкой на Бонферрони. В случае сравнения трёх групп статистически значимыми признавались различия величин при уровне $p < 0,017$.

Результаты

При анализе показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки магистральных артерий (AIXao, PPA, ED и SEVR), статистически значимых отличий между пациентами II и III групп не было выявлено (табл. 2).

Вместе с тем у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК выявлено значимое увеличение показателя AIXao ($p < 0,05$) как в сравнении с больными АГ и бессимптомным ААНК, так и в сравнении с больными АГ без ААНК.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с ААНК с учётом стадии ХИНК. I стадию ХИНК имели только пациенты II группы, пациенты I группы с АГ и манифестированным ААНК имели II, III–IV (критическая ишемия) стадии ХИНК.

Согласно полученным данным, статистически значимо более низкие значения RWTТ (мс) были выявлены у пациентов с критической ишемией нижних конечностей по сравнению с больными с бессимптомным течением ААНК ($p = 0,006$). У пациентов с I и II стадией, а также II и III–IV стадиями различий между показателями RWTТ выявлено не было ($p > 0,05$). В исследовании обнаружены существенно более высокие значения AIX и AIXao у пациентов с выраженными нарушениями кровообращения нижних конечностей, которые значимо превосходили значения показателей у пациентов с бессимптомным ААНК ($p < 0,05$). Различия показателей у пациентов со II стадией ХИНК не были статистически значимы при сравнении с соответ-

Таблица 2

Характеристика показателей сосудистой жесткости у пациентов исследуемых групп

Параметры	I группа (n=46)	II группа (n=39)	III группа (n=35)
AIXao, %	38 [29;45]	30 [23;38] *	30 [21;32] •
PPA, %	122 [118;126]	123 [120;129]	126 [121;132]
ED, мс	362 [345;392]	358 [333;387]	345 [321;362]
SEVR, %	113 [92;134]	121 [110;134]	128 [106;138]

Примечание: $p < 0,05$ * — при сравнении групп I и II; • — при сравнении групп I и III.

Таблица 3

Характеристика показателей артериальной жесткости у пациентов с ААНК с учетом стадии ХИНК

Параметры	I стадия	II стадия	III–IV стадии
RWTТ, мс	128 [122;132]	119 [111;130]	120 [112;123] *
PWVao, м/с	10,4 [9,4;11,4]	11 [10,3;11,5]	11 [10,3;12,3]
AIX, %	-6 [-16,5;10]	7 [-13;20]	16 [-10;29] *
AIXao, %	30 [23;38]	37 [27;43]	39 [29;46] *
AASI	0,4 [0,3;0,5]	0,49 [0,37;0,59]	0,48 [0,43;0,63]

Примечание: $p < 0,05$ * — при сравнении групп с I стадией и III–IV стадией ХИНК.

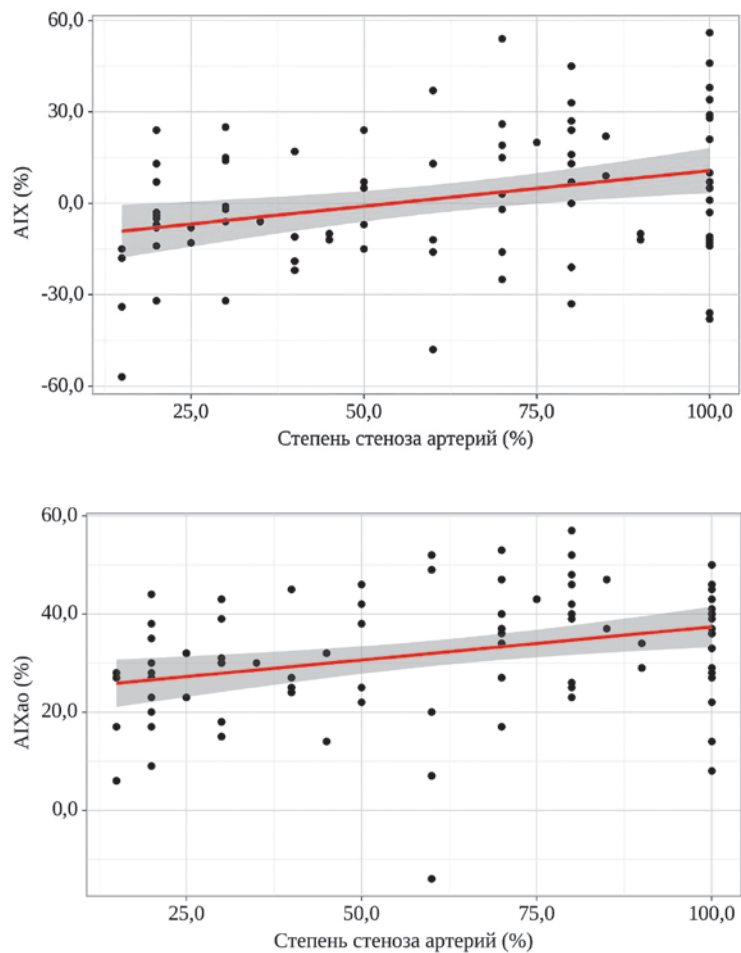


Рисунок 1. Взаимосвязь показателей AIx, AIxao и степени стеноза артерий нижних конечностей у пациентов с АГ и ААНК

Таблица 4

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей ЛЖ

Параметры	I группа (n=46)	II группа (n=39)	III группа (n=35)
ТМЖП, мм	15 [14;16]	14 [12,5;15,5]	12 [11;14] □●
ТЗСЛЖ, мм	13,4 [13;14]	13 [12;14]	12 [11;13] □●
ИММЛЖ, г/м²	177,5 [151;197]	147,5 [130;167] *	132 [110;163] ●
ФВ, %	55 [54;57]	58,5 [55,5;60] *	60 [57;64] □●
VE/A, м/с	0,72 [0,68;0,83]	0,71 [0,64;0,78]	0,71 [0,6;0,76]

Примечание: р<0,05 * — при сравнении групп I и II; □ — при сравнении групп II и III; ● — при сравнении групп I и III. ФВ — фракция выброса; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; VE/A — отношение максимальной скорости потока в фазу ранней диастолы левого желудочка к максимальной скорости потока в фазу поздней диастолы левого желудочка.

ствующими показателями у больных с I стадией ишемии нижних конечностей (р>0,05).
Корреляционный анализ показателей, характеризующих артериальную ригидность (AIx и AIxao), позволил выявить прямую статистически значимую связь умеренной силы между значениями AIx и степенью стенозирования (%) АНК (r=0,303, р=0,005), AIxao и степенью стенозирования (%) АНК (r=0,345, р=0,001) (рис. 1). При сохраняющихся условиях увеличение степени стенозирования на 1% приведет к увеличению AIx на 0,234%, AIxao — на 0,135%.

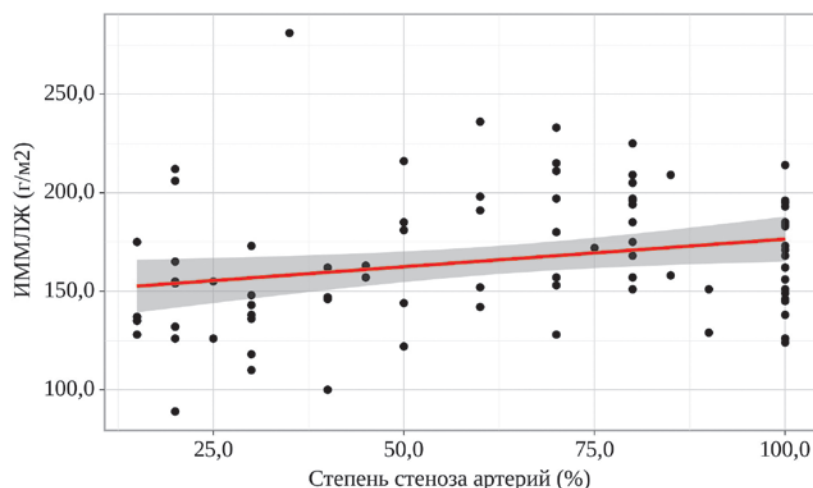


Рисунок 2. Взаимосвязь показателей ИММЛЖ и степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей у пациентов с АГ и ААНК

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

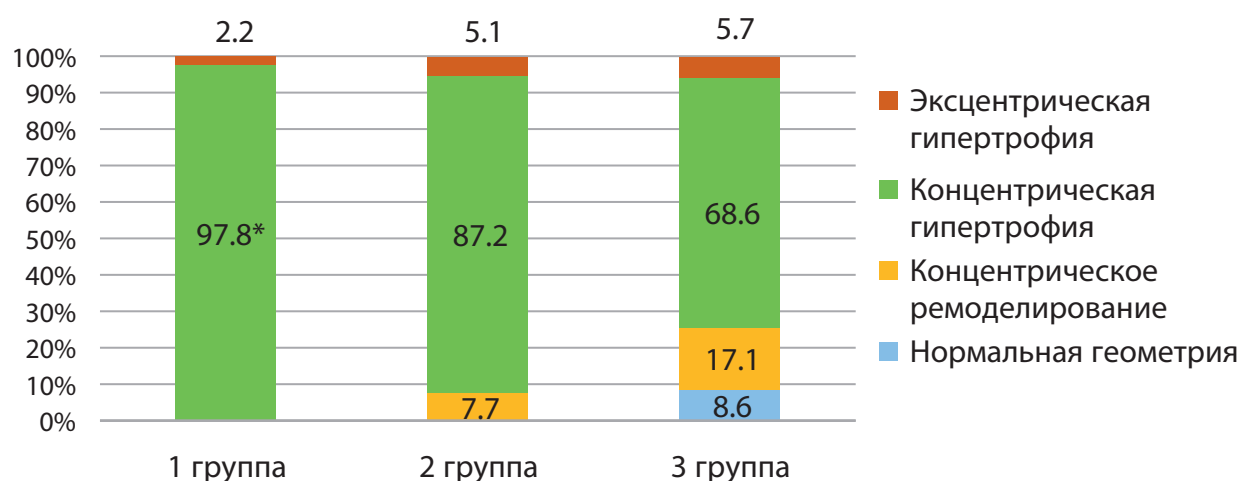


Рисунок 3. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с III группой.

Интерес представляет оценка ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности. В таблице 4 представлены значения структурно-функциональных показателей ЛЖ у пациентов, включённых в исследование.

По результатам ЭхоКГ у всех пациентов, включённых в исследование, определялось увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), что характерно для больных АГ. Вместе с тем ТМЖП, ТЗСЛЖ у пациентов I и II групп были значимо выше соответствующих показателей у пациентов III группы ($p < 0,05$). Кроме того, у всех пациентов исследуемых групп регистрировалось увеличение

ИММЛЖ, что подтверждает наличие гипертрофии ЛЖ. Следует подчеркнуть, что при сравнении показателей ИММЛЖ у пациентов II и III групп значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе пациентов с АГ и выраженным ААНК определялись максимальные значения ИММЛЖ, которые были существенно выше соответствующих значений у пациентов II ($p = 0,004$) и III ($p = 0,0001$) групп.

Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа у пациентов обеих групп с АГ и сопутствующим ААНК была выявлена прямая корреляционная связь между значениями ИММЛЖ (г/м^2) и степенью стеноза (%) АНК ($r = 0,255$, $p = 0,019$) (рис. 2). Полученные данные позволяют предполагать увеличение ИММЛЖ

на 0,28 г/м² при наличии тенденции к увеличению степени стенозирования на 1%.

Заслуживают внимания полученные результаты, отражающие структурно-геометрическое ремоделирование ЛЖ у пациентов исследуемых групп. На рисунке 3 наглядно продемонстрировано, что нормальная геометрия ЛЖ встречалась только у пациентов с АГ без сопутствующего ААНК (8,6%). Большинство пациентов, включенных в исследование, имело концентрическую гипертрофию ЛЖ. При этом в I группе было выявлено значимо большее количество больных с концентрической гипертрофией ЛЖ в сравнении с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК ($p < 0,001$). Кроме того, определялась отчетливая тенденция к большему числу пациентов с данным типом геометрии ЛЖ у пациентов II группы в сравнении с III группой ($p = 0,053$), а также пациентов I группы в сравнении со II группой ($p = 0,06$).

Сравнительный анализ значений фракции выброса (ФВ) продемонстрировал нормальные значения систолической функции ЛЖ у всех пациентов, включенных в исследование, однако, наиболее высокие значения регистрировались у пациентов с АГ без ААНК, которые были значимо выше показателей у пациентов с АГ и сопутствующим бессимптомным ААНК ($p = 0,02$), а также значимо выше показателей у больных АГ и клинически манифестированным ААНК ($p = 0,001$).

Кроме того, у пациентов всех групп выявлена диастолическая дисфункция 1 типа ($E/A < 1$). Значимых различий в отношении максимальных скоростей потоков в фазу ранней и поздней диастолы ($p > 0,05$) обнаружено не было.

Обсуждение

Доказано, что наличие артериальной гипертензии является фактором риска развития и прогрессирования периферического атеросклероза [11]. Данные Североатлантического консенсуса ангиологов (TASC, Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) свидетельствуют об увеличении риска развития периферического атеросклероза у мужчин в 2,5 раза, у женщин — в 3,9 раза при наличии у них АГ [12]. Повышение АД сопровождается напряжением артериальной стенки и её ранними дистрофическими изменениями, что приводит к развитию генерализованного атеротромбоза и в конечном итоге к сосудистому ремоделированию.

Результаты настоящего исследования позволяют судить о том, что прогрессирование ишемии нижних конечностей, увеличение выра-

женности клинических проявлений у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК ассоциированы с увеличением сосудистой жесткости, о чем свидетельствуют уменьшение RWTT и увеличение AIx , особенно выраженное у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Вместе с тем, увеличение артериальной ригидности, оцениваемое по значениям RWTT и AIx , может являться маркером неблагоприятного течения ХИНК, своевременное выявление которого — необходимое условие для сохранения конечностей.

Согласно мнению экспертов Европейского общества кардиологов [13], одним из параметров, который позволяет достаточно точно охарактеризовать ремоделирование сосудистой стенки, является отношение давления аугментации к амплитуде пульсовой волны (AIx_{ao}), он может быть использован при оценке прогноза в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. В исследовании J.A. Chirinos et al. было продемонстрировано, что при увеличении AIx_{ao} на 10% риск развития ССО увеличивается в 1,28 раз [14]. При анализе показателей AIx_{ao} у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (39 [29;46] %) определялись существенно более высокие значения, которые также превосходили соответствующие показатели у пациентов с бессимптомным ААНК (30 [23;38] %, $p = 0,014$). Вместе с тем у пациентов со II стадией ХИНК при наличии клинически манифестированного ААНК не обнаружено значимого увеличения AIx_{ao} в сравнении с больными с бессимптомным течением ААНК. Полученные данные позволяют сделать вывод о существенном повышении сосудистой жесткости именно на стадии критической ишемии нижних конечностей (III–IV стадии), что свидетельствует о значимом повышении сердечно-сосудистого риска и необходимости оптимизации тактики ведения таких больных.

Выявленная прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной силы между показателями, характеризующими ригидность сосудистой стенки (AIx и AIx_{ao}), и степенью стенозирования АНК в группах больных АГ и ААНК свидетельствует о том, что прогрессирование ААНК сопровождается уменьшением просвета сосуда атеросклеротической бляшкой и ассоциировано с увеличением жесткости периферических и магистральных артерий, что в свою очередь приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что тенденция к формированию более значимых структурных изменений миокарда ЛЖ в группах с ААНК, вероятно, обусловлена прогрессированием периферического атеросклероза у больных АГ и, как следствие,

более выраженной нагрузкой на миокард ЛЖ.

У всех пациентов с АГ и сопутствующим ААНК, включённых в настоящее исследование, определялась сохраненная ФВ ЛЖ. Однако статистически значимо более низкие значения ФВ ЛЖ у пациентов I группы в сравнении с пациентами II группы ($p=0,02$) свидетельствуют о том, что прогрессирование атеросклеротического процесса сопровождается снижением функциональной активности ЛЖ.

Выявленная диастолическая дисфункция I типа у пациентов всех групп согласуется с данными литературы о том, что наличие АГ является одним из главных факторов развития диастолической дисфункции ЛЖ [15].

Вывод

Прогрессирование ААНК ассоциировалось с увеличением ригидности как периферических, так и магистральных артерий, сопровождалось повышением нагрузки на миокард, приводящим к увеличению выраженности гипертрофии миокарда в 97,8% случаев по типу концентрической гипертрофии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):57–62. Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):57–62. eLIBRARY ID: 38165738 EDN: ESPVUP
- Roeve L, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, O'Connell JL, Gomes PFS, et al. Epicardial adipose tissue and carotid artery disease: Protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0273. DOI: 10.1097/MD.00000000000010273
- Kim M, Kim M, Yoo HJ, Lee E, Chae JS, Lee SH, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS One*. 2017;12(12):e0186693. DOI: 10.1371/journal.pone.0186693
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. Erratum in: *J Hypertens*. 2019;37(1):226. PMID: 30234752. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. *Медицинский совет*. 2013;(9):26–33. Kotovskaya Yu.V., Kobalava Gh.D. Aortic pressure: current views on clinical and prognostic value of measure. *Medical council*. 2013;(9):26–33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21168715 EDN: RVGCRL
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. DOI: 10.3389/fcvm.2020.544302
- Цветкова Е.Е., Латынцева Л.Д., Кузнецов А.А. Связь параметров центрального аортального давления, офисного и суточного артериального давления с показателями поражения органов-мишеней. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(5):102–109. Tsvetkova E.E., Latyntseva L.D., Kuznetsov A.A. Association between parameters of central aortic pressure, office and ambulatory blood pressure and indicators of target organs damage. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(5):102–109. (In Russ.) DOI: 10.15372/SSMJ20190512
- Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
- Евсиков Е.М., Вечорко В.И., Теплова Н.В., Жапуева М.Х., Артамонова Н.Г. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):150–155. Evsikov E.M., Vechorko V.I., Teplova N.V., Zhapueva M.H., Artamonova N.G. Factors and mechanisms of arterial hypertension development in patients with atherosclerosis of lower limb arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):150–155. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-150-155
- TASC Steering Committee; Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. 2015;22(5):663–677. DOI: 10.1177/1526602815592206
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial

hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357.
DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

14. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary

artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-985.
DOI: 10.1161/01.HYP.0000165025.16381.44

15. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Cauwenberghs N, Petit T, Gu YM, et al. Longitudinal changes in left ventricular diastolic function in a general population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):e002882.
DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002882

Информация об авторах

Семенцова Надежда Александровна, к.м.н., врач-кардиолог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1666-0340>, n.gorina@inbox.ru.

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>, rostov-ossn@yandex.ru.

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, vyacheslavkorobka@gmail.com

Коломацкая Ольга Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2888-3194>, okolomackaya@mail.ru.

Кострыкин Михаил Юрьевич, д.м.н., ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, сердечно-сосудистый хирург, заместитель главного врача по сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8310-8732>, michael_cs@mail.ru.

Кудряшова Екатерина Аркадьевна, к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-2357-1643>, e.a.kudryashova@mail.ru.

Information about the authors

Nadezda A. Sementsova, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1666-0340>, n.gorina@inbox.ru.

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of internal medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>, rostov-ossn@yandex.ru.

Vyacheslav L. Korobka, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of reconstructive, cardiovascular, thoracic, maxillofacial surgery and transplantology, Rostov State Medical University, Head physician, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, vyacheslavkorobka@gmail.com.

Olga E. Kolomatskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of internal medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2888-3194>, okolomackaya@mail.ru.

Mikhail Yu. Kostyrykin, Dr. Sci. (Med.), assistant of Department of reconstructive, cardiovascular, thoracic, maxillofacial surgery and transplantology, Rostov State Medical University, Deputy Chief Physician for Cardiovascular Surgery and Transplantology, the Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8310-8732>, michael_cs@mail.ru.

Ekaterina A. Kudryashova, Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of cardiology, rheumatology and functional diagnostics, Rostov State Medical University, cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-2357-1643>, e.a.kudryashova@mail.ru.

Получено / Received: 12.02.2024

Принято к печати / Accepted: 19.02.2024

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.А. Скиба

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

Цель: изучить в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха у больных бронхиальной астмой (БА), сочетанной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также в крови этих больных суммарных метаболитов оксида азота. **Материалы и методы:** исследованию подлежали 215 пациентов с обострением персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте ($38,6 \pm 2,4$) лет (88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин). I группа (64 чел.) — пациенты с БА, II группа (151 чел.) — пациенты с БА, сочетанной с СД 2-го типа. У обследованных изучали показатели системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови: малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), антиоксидантную систему (АОС) по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), количество суммарных метаболитов оксида азота (NOx). В конденсате влаги выдохнутого воздуха (KBVV) определяли общие оксидантную (ООА) и антиоксидантную (ОАА) активность. **Результаты:** у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, выявлено повышение в крови концентрации продуктов ПОЛ (МДА — в 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,3 раза ($p < 0,05$) — по сравнению с показателем у больных БА, ДК — соответственно в 2,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,2 раза ($p < 0,05$) — по сравнению с I группой). Активность ферментов АОС каталазы и СОД у больных с коморбидностью БА и СД 2-го типа выявилась ниже, чем у пациентов I группы. В KBVV пациентов с коморбидностью БА и СД 2-го типа отмечено значительное повышение ООА и снижение ОАА. Концентрация NOx в сыворотке крови пациентов II группы была выше, чем в контрольной группе, в 1,6 раза ($p < 0,05$), но ниже, чем у больных БА без коморбидности с СД 2-го типа, в 1,4 раза ($p < 0,05$). Направленность выявленных корреляционных связей между продуктами ПОЛ в сыворотке крови и KBVV подтверждали системный характер метаболических изменений в организме пациентов с БА, а их сила у больных II группы в сравнении с I группой — негативное влияние коморбидного СД 2-го типа на более значительную выраженность этих метаболических изменений. **Выводы:** полученные изменения состояния ПОЛ и АОС в крови и KBVV у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, а также суммарных метаболитов оксида азота могут быть охарактеризованы как системный метаболический стресс, обе составляющие которого — оксидативный и нитрозивный стрессы — поддерживаются недостаточностью стресс-лимитирующих механизмов, а именно: низкой активностью ферментов АОС и возможным истощением продукции оксида азота, что должно найти отражение в средствах коррекции метаболических нарушений у больных с указанной коморбидностью.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет, оксидантный и нитрозивный стресс, антиоксидантная система

Для цитирования: Скиба Т.А. Метаболический стресс и стресс-лимитирующие механизмы при бронхиальной астме, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(1):47-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-47-52.

Автор, ответственный за переписку: Скиба Татьяна Анатольевна, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

METABOLIC STRESS AND STRESS-LIMITING MECHANISMS IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Skiba

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia

Objective: to study the indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system in the blood and moisture condensate of exhaled air in patients with AD combined with type 2 diabetes, and in the blood of these patients — total metabolites of nitric oxide. **Materials and methods:** the study involved 215 patients with persistent BA of moderate severity aged (38.6 ± 2.4)

years, including 88 men (40.9%), 127 women (59.1%). Among the examined patients with BA there were 64 — group I, persons with BA combined with type 2 diabetes — 151 (group II). The parameters of the lipid peroxidation system (LPS) in the blood serum were studied: malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and the antioxidant system (AOS) according to the activity of catalase and superoxide dismutase (SOD), the amount of total metabolites of nitric oxide (NOx), in the condensate of exhaled air moisture (KEAM) was determined general oxidant (GOA) and antioxidant (AOA) activity. **Results:** in patients with BA combined with type 2 diabetes, an increase in the concentration of POL products in the blood was revealed: MDA was 2.6 times ($p<0.05$) compared with the control group and 1.3 times ($p<0.05$) compared with the indicator in patients with AD, DC, respectively, 2.0 times ($p<0.05$) compared with the control group and 1.2 times ($p<0.05$) compared with I group. The activity of the enzymes AOS catalase and SOD in patients with comorbidity of BA and type 2 diabetes was found to be lower than in patients of group I. In the KEAM of patients with comorbidity of BA and type 2 diabetes, a significant increase in OOA and a decrease in OAA were noted. The concentration of NOx in the blood serum of group II patients was 1.6 times higher than in the control group ($p<0.05$), but 1.4 times lower than in patients with AD without comorbidity with type 2 diabetes ($p<0.05$). The direction of the revealed correlations between the products of POL in blood serum and KEAM confirmed the systemic nature of metabolic changes in the body of patients with AD, and their strength in group II patients — the negative effect of comorbid type 2 diabetes on the greater severity of these metabolic changes. **Conclusions:** the resulting changes in the state of LPS and AOS in the blood and KEAM of patients with BA combined with type 2 diabetes can be characterized as systemic metabolic stress, both components of which: oxidative and nitrosive are supported by insufficient stress-limiting mechanisms — low activity of AOS enzymes and possible depletion of nitric oxide production, which should be reflected in the means of correcting metabolic disorders in patients with this comorbidity.

Keywords: bronchial asthma, diabetes mellitus, oxidative and nitrosive stress, antioxidant system.

For citation: Skiba T.A. Metabolic stress and stress-limiting mechanisms in bronchial asthma combined with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):47-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-47-52.

Corresponding author: Tatiana A. Skiba, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Введение

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) метаболические нарушения играют важную роль. Доказанным является формирование системного оксидативного стресса при БА как следствия активации клеток, генерирующих биологически активные вещества — кислородозависимые свободные радикалы (супероксидрадикал, гидроксильный радикал). Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое воздействие свободных радикалов, является антиоксидантная система (АОС), включающая ферменты супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, и глутатионпероксидазу, которая у больных БА имеет сниженную активность [1]. Частым коморбидным состоянием, которое может быть генетически предопределенным у пациентов с БА из-за более частого наличия G-аллеля полиморфизма лептина, является сахарный диабет (СД) 2-го типа [2]. Оксидативный стресс при СД 2-го типа усугубляет процессы ферментативного аутоокислительного гликозилирования, которые при сочетании болезни с БА могут служить причиной более тяжелого течения обоих заболеваний. Гликозилированный гемоглобин при СД повышает активность NO-синтаз, метаболизирующих оксид азота (NO), что провоцирует и усугубляет развитие васкулярных поражений [3], а активные нитрорадикалы способны поражать ткань поджелудочной железы, что может являться причиной появления СД или усугубить его тяжесть [4]. Снижающаяся концентрация NO способствует ухудшению вазодилатации

эндотелия сосудов, то есть прогрессированию обоих заболеваний. Изучение показателей, характеризующих перекисное окисление липидов (ПОЛ) у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, связанного с ним состояние метаболизма оксида азота, и также механизмов, ограничивающих эти процессы, при сочетанном течении БА и СД 2-го типа может дать значительный посыл в разработке направлений лечения указанной коморбидности.

Цель исследования — изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, а также в крови этих больных — суммарных метаболитов оксида азота.

Материалы и методы

Исследованию подлежали 215 пациентов со среднетяжёлым обострением персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте ($38,6\pm 2,4$) лет: 88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин. I группу (64 чел.) составили пациенты с БА, II группу (151 чел.) — пациенты с БА в ассоциации с СД 2 го типа. Стаж заболевания БА у исследованных — $15,1\pm 1,8$ лет, длительность СД 2-го типа — $2,7\pm 0,4$ года. Диагноз БА и СД 2-го типа и объём проводимой терапии устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями. Исследование проведено в формате «случай-контроль». Критериями включения в

исследование, кроме наличия указанных заболеваний, были согласие больного на обследование, выполнение рекомендованных диагностических процедур. Критериями исключения стали сочетание БА и хронической обструктивной болезни лёгких, пациенты с БА других степеней тяжести, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет I типа, инсулинзависимый СД 2-го типа, беременность, злокачественные новообразования, туберкулез, другие хронические заболевания в стадии обострения, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской Декларации по этике. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

У всех больных БА, наряду с проведением общепринятых клинических и инструментальных исследований, изучали в сыворотке крови показатели системы ПОЛ с определением малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) [5] и АОС по активности каталазы и СОД [6], количество суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) [7], а также в конденсате влаги выдохнутого воздуха (КВВВ) общую оксидантную (ООА) и антиоксидантную активность (ОАА).

Для выработки нормативных показателей были обследованы 32 практических здоровых донора того же возраста и пола (контрольная группа). Статистические исследования проводились с использованием ППП «STATISTICA 10»: оценка нормальности распределения в выборках на основе анализа результатов вычисления критериев Колмогорова-Смирнова (K-S test) и Лиллиефорса (Lilliefors), вычислена М (медиана), m (величина доверительного интервала для медианы признака ($M \pm m$)), для определения достоверности различий между выборками данных использован U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, для установления возможных взаимозависимостей показателей — критерий корреляции Спирмена. Для оценки

взаимосвязи при сравнении трёх выборок (при отсутствии нормального распределения) использовался критерий Краскелла-Уоллиса и медианный тест.

Первоначально была проведена оценка полученных выборок показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных БА в сыворотке крови и КВВВ на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова (K-S test) и Лиллиефорса (Lilliefors). Расчёт ППП «STATISTICA 10» показал, что нормальность не установлена в большинстве случаев, так как d-статистика Колмогорова-Смирнова значима ($p < 0,05$), как и вероятности Лиллиефорса (Lilliefors), и гипотеза о том, что соответствующее распределение нормально, должна быть отвергнута [8, с. 77–82; 9]. В большей степени это относится к результатам группы БА в сочетании с СД 2-го типа (по показателю МДА K-S test $d=0,12796$, $p < 0,05$; ДК K-S test $d=0,11344$, $p < 0,05$; каталаза K-S test $d=0,11353$, $p < 0,05$; СОД K-S test $d=0,12602$, $p < 0,05$, при этом во всех случаях Lilliefors $p < 0,01$) однако и в контрольной группе, и в группе БА по ряду показателей наблюдаются $p < 0,05$, $p < 0,01$. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости выбора непараметрических критериев для дальнейшей оценки показателей.

Результаты

Анализ полученных показателей (табл. 1) выявил у пациентов II группы в сыворотке крови увеличение уровня МДА в 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателем у больных I группы.

Уровень ДК у больных БА в сочетании с СД 2-го типа также превышал аналогичный у лиц контрольной группы в 2,0 раза ($p < 0,05$) и у пациентов с БА без коморбидности с СД 2-го типа

Таблица 1

Показатели системы ПОЛ-АОЗ у больных БА в сыворотке крови и КВВВ ($M \pm m$)

Показатель, ед.	Контрольная группа (n=32)	I группа (n=64)	II группа (n=151)
МДА, мкмоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,8^*$	$9,4 \pm 0,5^*$
ДК, мкмоль/л	$6,3 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,8^*$	$12,7 \pm 0,6^*$
Каталаза, мкат/час/л	$16,7 \pm 0,9$	$26,6 \pm 1,2^*$	$21,6 \pm 1,4^*$
СОД, МО/мгНв	$28,4 \pm 1,2$	$36,9 \pm 1,2^*$	$29,9 \pm 1,3$
ООА, %	$0,2 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,7^*$	$16,2 \pm 2,1^*$
ОАА, %	$8,1 \pm 0,3$	$11,6 \pm 1,1^*$	$12,9 \pm 1,9^*$
Коэффициент ООА/ОАА	$0,012 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,1^*$

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; _ — $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

Таблица 2

Количество суммарных метаболитов оксида азота у исследованных больных БА

Показатель, ед.	Контрольная группа (n=32)	I группа (n=64)	II группа (n=151)
NO _x , мкмоль/л,	5,3±0,4	11,7 ± 1,0*	8,4 ± 0,7*

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; _ — $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

— в 1,2 раза ($p < 0,05$). Нарастание концентрации в крови продуктов липопероксидации сопровождалось у коморбидных больных повышением активности фермента АОС каталазы по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза ($p < 0,05$) и тенденцией к повышению активности СОД. Однако активность каталазы и СОД у больных с сочетанием БА и СД 2-го типа по сравнению с таковыми показателями у пациентов с БА без СД 2-го типа оказалась соответственно в 1,2 и в 1,2 раза достоверно ($p < 0,05$) ниже.

В КВВВ больных II группы ООА была выше, чем у здоровых лиц, в 162 раза ($p < 0,001$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных I группы.

У больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, ООА в КВВВ превышала контрольные значения в 1,6 раза ($p < 0,05$) и была несколько (в 1,1 раза) выше, чем у пациентов с БА без коморбидности с СД 2-го типа. Поэтому коэффициент ООА/ООА у больных II группы был значительно выше аналогичного у здоровых лиц, в 1,9 раза ($p < 0,05$) — чем у больных БА, что свидетельствовало о высокой активности локального оксидативного стресса в трахеобронхиальном дереве (ТБД) у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа. Таким образом, преобладание продуктов ПОЛ над активностью ферментов АОС в сыворотке крови у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, наряду с высоким уровнем ООА в ТБД может быть охарактеризовано как системный оксидативный стресс с большей активностью у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, чем при БА без СД 2-го типа.

Количество суммарных метаболитов оксида азота NO_x у коморбидных пациентов оказалось выше, чем в контрольной группе, в 1,6 раза ($p < 0,05$), но ниже, чем у больных с БА без коморбидности с СД 2-го типа, в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Для подтверждения значимости различий между результатами трёх групп независимо от вида их распределения был осуществлён ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису — обобщённый метод Манна-Уитни для сравнения трех групп и более и медианного теста, реализованных в ППП STATISTICA 10. По каждому показателю получен $p < 0,05$ в обоих тестах, так, например, ранговый ДА Краскела-Уоллиса для показателя МДА Н (2, N= 247) =185,8705, $p = 0,000$, а медианный тест пока-

зал Хи-квадрат=130,2793, $ss=2$, $p=0,000$, для показателя ДК Н (2, N= 247)=184,4607, $p = 0,000$ и Хи-квадрат=139,0522, $ss=2$, $p=0,000$ и так далее, то есть мы принимаем гипотезу о различии в результатах трёх групп по каждому показателю. Для подтверждения статистической достоверности различий между группами проведено парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, также выполненную в ППП STATISTICA 10, позволяющей проводить оценку для выборок численностью более 60 значений. Была применена поправка Бонферрони ($\alpha=0,01667$) при оценке значения уровня достоверности. Сравнение проводилось в парах «Контрольная группа и БА», «Контрольная группа и БА в сочетании с СД 2-го типа» и «БА и БА в сочетании с СД 2-го типа». По всем показателям получены результаты $p < 0,05$ (например, по показателю МДА в паре «Контрольная группа и БА» $U=12,500$, $Z=-7,85762$, $p=0,00000$; в паре «Контрольная группа и БА в сочетании с СД 2-го типа» $U=28,50$, $Z=-8,0841$, $p=0,00000$; в паре «БА и БА в сочетании с СД 2-го типа» $U=10,000$, $Z=-11,5842$, $p=0,00001$). Результаты попарного сравнения подтверждают предположение о существенных различиях между группами.

Дальнейшее исследование показало, что между концентрациями продуктов ПОЛ и NO_x в сыворотке крови исследованных больных выявились коррелятивные связи: у пациентов с БА между МДА и NO_x позитивная слабая ($r=+0,308$, $p < 0,05$), а у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, — несколько сильнее негативная ($r=-0,437$, $p < 0,05$), между концентрациями ДК и NO_x в крови больных I группы ($r=+0,328$, $p < 0,05$) и II группы ($r=-0,419$, $p < 0,05$). При этом у больных I группы между величинами активности каталазы и СОД и концентрацией NO_x у больных БА выявлялись негативные корреляционные связи: ($r=-0,527$, $p < 0,05$) и ($r=-0,578$, $p < 0,05$), а у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, корреляционная зависимость отсутствовала между СОД и NO_x и была слабой негативной между каталазой и NO_x ($r=-0,304$, $p < 0,05$). Коэффициент ООА/ООА позитивно коррелировал с показателями МДА и ДК у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа соответственно ($r=-0,673$, $p < 0,05$) и ($r=-0,781$, $p < 0,05$). Эта связь была слабее у пациентов с БА без СД 2-го типа: ($r=-0,447$, $p < 0,05$) и ($r=-0,562$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Значительное повышение уровней МДА, ДК, показателей ОАА и коэффициента ООА/ОАА у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, по сравнению с больными БА указывало на наличие системного оксидативного стресса у коморбидных больных, который у них имел более выраженную интенсивность по сравнению с больными БА без СД 2-го типа. Величина и направленность корреляционных связей подтверждали негативное влияние сопутствующего СД 2-го типа на выраженность оксидативного стресса. При этом степень нарастания активности ферментов АОС оказалась недостаточной и в крови больных, и в ТБД. Недостаточная активность локальной АОС у пациентов с обострением БА может быть показателем её истощения на фоне длительного существования хронического воспаления в ТБД пациентов или угнетения её активности значительным количеством продуктов ПОЛ. Увеличение выраженности локального оксидативного стресса и недостаточность стресс-лимитирующих механизмов, таких как снижение активности ферментов АОС в крови больных и ТБД, сопровождается повреждением эпителия бронхов, повышением проницаемости биологических барьеров для токсинов, повышением адгезивных и агрегационных свойств клеток крови, что в свою очередь может вызвать окклюзию микроциркуляторного русла, нарушение перфузионно-диффузионной способности лёгких и потенцировать фиброзные процессы в тканях бронхов и лёгких, которые усиливаются ферментативным аутоокислительным гликозилированием за счёт СД. Повышение количества NOx в крови пациентов с БА указывает на наличие нитрозивного стресса, тесно связанного с активностью оксидативного стресса, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях антиоксидантного и нитрозивного статуса у больных БА. Выявленные различия в полученных данных в крови больных могут быть связаны с разной степенью тяжести БА и тяжестью коморбидности, длительностью заболевания БА, объёмом терапии и уровнем кон-

троля БА у пациентов [1]. Концентрация NOx в крови больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, выявилась сниженной по сравнению с пациентами с БА без СД 2-го типа. Уменьшение количества NOx с одной стороны снижает активность нитрозивного стресса у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, — второй стрессовой составляющей метаболических нарушений, а с другой — может свидетельствовать об истощении синтеза NO как фактора позитивного воздействия на микрососуды, в том числе за счёт СД 2-го типа у больных БА и способствовать развитию осложнений у них, в частности, в виде ухудшения контроля БА и контроля уровня гликемии [10], развития микроангиопатий.

Заключение

У пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, имеют место глубокие метаболические нарушения в виде сочетания оксидативного стресса с повышением в крови концентрации продуктов перекисного окисления и в ТБД общей оксидантной активности, и нитрозивного стресса с увеличением количества суммарных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, которые могут быть охарактеризованы как комплексный метаболический стресс. Обе составляющие метаболического стресса поддерживаются недостаточностью стресс-лимитирующих механизмов в виде низкой активности ферментов АОС в сыворотке крови: каталазы и супероксиддисмутазы, значительным снижением ОАА в ТБД, а также возможным истощением продукции оксида азота у больных с сочетанием БА и СД 2-го типа, что должно найти отражение в средствах коррекции метаболических нарушений у больных с указанной коморбидностью.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей состояния pH ТБД у пациентов с коморбидностью БА и СД 2-го типа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):9-14. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):9-14. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet9578
2. Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Анализ генетического полиморфизма лептина (g2548a) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Современные проблемы науки и образования. 2023;(6):131-134. Pashkevich A.A., Serebryakova O.V. Analysis of genetic polymorphism of leptin (g2548a) in patients with a combination of asthma and diabetes type 2. *Modern problems of science and education*. 2023;(6):131-134. (In Russ.) DOI 10.17513/spno.33176
3. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И. Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз. Современные проблемы науки и образования. 2020;(4):43-52. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid diseases. Variants of no synthetases genetic polymorphisms. *Modern problems of science and education*. 2020;(4):43-52. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.30062
4. Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1(162):7-11. Alekseenko E.A., Bykov I.M., Lukonin I.A. The oxidative metabolism disorders in patients suffering from type II diabetes mellitus and diseases of the respiratory apparatus. *Kuban scientific medical bulletin*. 2017;1(162):7-11. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29141486 EDN: YNSHBV
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;(3):33-36. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.M. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi. *Laboratornoe delo*. 1983;(3):33-36. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21850675 EDN: SKECVT
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;(1):16-19. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988;(1):16-19. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21757023 EDN: SICVLT
7. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-x
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva: Mediasfera; 2002. ((In Russ.) eLIBRARY ID: 42430289 EDN: UISZQM
9. Чурилова Э.Ю., Салин В.Н. Непараметрические методы обнаружения взаимосвязи показателей в современных статистических исследованиях с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. Инновационное развитие экономики. 2017;4(40):219-233. Churilova E.Yu., Salin V.N. Neparametricheskie metody obnaruzheniya vzaimosvyazi pokazatelei v sovremennykh statisticheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem paketa prikladnykh programm STATISTICA. *Innovatsionnoe razvitie ekonomiki*. 2017;4(40):219-233. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30102839 EDN: ZITGGZ
10. Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2023;(4):49-55. Pashkevich A.V., Serebryakova O.V. Clinical, laboratory and instrumental features of the combined course of bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus. *ENI Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2023;(4):49-55. DOI: 10.52485/19986173_2023_4_49

Информация об авторе

Скиба Татьяна Анатольевна, доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-9897-0241>, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Information about the author

Tatiana A. Skiba, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-9897-0241>, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Получено / Received: 03.02.2024

Принято к печати / Accepted: 14.02.2024

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Чайка, Г.П. Победенная

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России,
Луганск, Россия

Цель: исследовать состояние центральной и периферической гемодинамики у больных с внегоспитальной пневмонией (ВП), сочетанной с субклиническим гипотиреозом (СГ). **Материал и методы:** исследование проведено у 132 пациентов с ВП II–III клинических групп, в том числе у 64 — с ВП, сочетанной с СГ (основная группа), и у 68 — с ВП без СГ (группа сравнения). Средний возраст больных — $37,4 \pm 3,3$ года, 74 женщины, 58 мужчин. У пациентов исследовали состояние микроциркуляции методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с помощью щелевой лампы с вычислением конъюнктивальных индексов, внутрисосудистую агрегацию форменных элементов крови наблюдали при наличии сладж-феномена по N.H. Knisely (1965), а также определяли показатели центральной кардиогемодинамики. **Результаты:** у пациентов с ВП наряду с малыми клиническими признаками СГ были выявлены следующие лабораторные данные: ТТГ — $6,4 \pm 0,6$ мМЕ/мл, свободный Т4 — $13,2 \pm 1,1$ пмоль/л, уровень АТПО $53,7 \pm 2,3$ МЕ/мл, микроциркуляторные нарушения с изменениями в стенке микрососудов, сладж в них, периваскулярные изменения, а также дисфункция правого и левого желудочков сердца. **Выводы:** сочетание ВП и СГ у больных сопровождается значительными микрососудистыми сдвигами, которые связаны с нарушениями центральной кардиогемодинамики в виде дисфункции правого и левого желудочков сердца. Обнаруженные корреляционные связи между показателями кардиогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с ВП, сочетанной с СГ, с уровнем ТТГ подтверждают негативное влияние СГ на состояние центральной и периферической гемодинамики у пациентов.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, субклинический гипотиреоз, микрогемодинамика, кардиогемодинамика.

Для цитирования: Чайка Н.В., Победенная Г.П. Состояние центральной и периферической гемодинамики у больных внегоспитальной пневмонией, ассоциированной с субклиническим гипотиреозом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):53–59. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-53-59.

Автор, ответственный за переписку: Чайка Наталья Васильевна, chaykanata23@mail.ru.

THE STATE OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH OUT-OF-HOSPITAL PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

N.V. Chaika, G.P. Pobedyonnaya

Lugansk State Medical University n.a. St. Luke, Lugansk, Russia

Objective: to investigate the state of central and peripheral hemodynamics in patients with out-of-hospital pneumonia (OHP) combined with subclinical hypothyroidism (SH). **Materials and methods:** the study was conducted in 132 patients with OHP of clinical groups II–III, including 64 with OHP combined with SH — the main group, and 68 with OHP without SH (comparison group). The average age of the patients was 37.4 ± 3.3 years, including 74 women among the studied, 58 men. The state of microcirculation in patients was studied by biomicroscopy of the bulbar conjunctiva using a slit lamp with the calculation of conjunctival indices, intravascular aggregation of shaped blood elements was observed in the presence of a sludge phenomenon according to N. Knisely (1965), and central cardiohemodynamics parameters were determined. **Results:** in patients with OHP, along with small clinical signs of hypertension, laboratory data were revealed: TSH — (6.4 ± 0.6) mIU/ml, free T4 — (13.2 ± 1.1) pmol/L, the level of ATP — 53.7 ± 2.3 IU/ml — microcirculatory disorders with changes in the microvascular wall, sludge in them, perivascular changes, as well as dysfunction of the right and left ventricles of the heart. **Conclusions:** the combination of OHP and SH in patients is accompanied by significant microvascular shifts, which are associated with disorders of central cardiohemodynamics in the form of dysfunction of the right and left ventricles of the heart. The found cor-

relations between the parameters of cardiohemodynamics and microcirculation in patients with OHP combined with SH and TSH levels confirm the negative effect of subclinical hypothyroidism on the state of central and peripheral hemodynamics in patients.

Keywords: out-of-hospital pneumonia, subclinical hypothyroidism, microhemodynamics, cardiohemodynamics.

For citation: Chaika N.V., Pobedyonnaya G.P. The state of central and peripheral hemodynamics in patients with out-of-hospital pneumonia associated with subclinical hypothyroidism. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):53-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-53-59.

Corresponding author: Natalya V. Chaika, chaykanata23@mail.ru

Введение

Внегоспитальная пневмония (ВП) и сегодня остается важной медико-социальной проблемой. ВП относится к наиболее частым заболеваниям человека и занимает 6-е место среди причин общей смертности в Российской Федерации [1]. Так, в структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ (2019) на долю пневмоний приходилось 41,9%, смертность в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения [2]. Вероятность неблагоприятного исхода при ВП зависит от многих факторов: возраста пациента, тяжести течения, сопутствующих заболеваний. При нарушениях тиреодного статуса, в частности при сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ), описано более тяжёлое течение ВП [3]. Известно, что ВП опасна ближайшими и отдалёнными рисками. Среди отдалённых негативных последствий ВП отмечено развитие сердечной недостаточности (СН) [4].

СГ встречается чаще, чем диагностируется, при этом распространённость СГ является значительной, особенно среди женщин в возрасте старше 40 лет [5]. Доказанным является влияние СГ на состояние сердечно-сосудистой системы и миокард [6].

Тяжёлое течение ВП характеризуют высокая концентрация СРБ, наличие оксидантного стресса, повышение концентрации метаболитов оксида азота. При ВП отмечены изменения в сердечно-сосудистой системе, связанной с дыхательной системой анатомически и физиологически: у пациентов отмечают тахикардия, расширение правого желудочка и правого предсердия, а на ЭКГ — снижение вольтажа. В связи с этим изучение клинических и патогенетических особенностей такой ассоциации и поиск путей коррекции представляется актуальным и целесообразным.

Цель исследования — исследовать состояние центральной и периферической гемодинамики у больных с ВП, сочетанной с СГ.

Материалы и методы

Исследование проведено у 132 пациентов с ВП II-III клинических групп, в том числе у 64 — с ВП,

сочетанной с СГ (основная группа), и у 68 — с ВП без СГ (группа сравнения). Средний возраст больных — $37,4 \pm 3,3$ года, 74 женщины, 58 мужчин. Диагнозы «ВП» и «СГ» были поставлены в соответствии с существующими рекомендациями. Состояние микроциркуляции изучали методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с помощью щелевой лампы ЩЛ-2М (ЗОМЗ, РФ) с вычислением конъюнктивальных индексов: KI_1 (сосудистые изменения), KI_2 (внутрисосудистые изменения) и KI_3 (периваскулярные изменения). Общий конъюнктивальный индекс $KI_{общ}$ рассчитывали как сумму трёх индексов ($KI_1 + KI_2 + KI_3$). Внутрисосудистую агрегацию форменных элементов крови наблюдали при наличии сладж-феномена по N.H. Knisely, 1965. Показатели центральной кардиогемодинамики исследовали у всех больных с использованием аппарата для эхокардиоскопии «SIM 5000» Esaote-Биомедика (Италия) [7]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica» (пакет Mathcad 7 Professional, MathSoft Inc. 1997). Для исследования взаимосвязи переменных величин использовался коэффициент корреляции Спирмена с вычислением уровня его значимости.

Для выработки референтных значений были обследованы 34 практически здоровых лица в таком же гендерном и возрастном диапазоне. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике, от всех участников было получено информированное добровольное согласие.

Результаты

При поступлении в терапевтический стационар у всех пациентов с ВП (100%) групп основной и сравнения отмечались респираторный и интоксикационный синдромы. Наличие тревожно-депрессивных жалоб отмечал 31 пациент (48,4%) из основной группы. У этих больных основной группы в 13 случаях (20,3%) отмечались сухость кожи и волос, гиперкератозы в области локтей, передней части сгибов голеностопных суставов наблюдались у 4 пациентов (6,3%), увеличение массы тела в течение последнего года на $5,3 \pm 0,7$ кг

Таблица 1

Состояние конъюнктивальных индексов у пациентов с ВП

Показатель (у.е.)	Показатель здоровых лиц (n=34)	Больные ВП	
		Группа сравнения (n=68)	Основная группа (n=64)
КИ ₁	2,74 ± 0,20	4,20 ± 0,24*	4,72 ± 0,34*
КИ ₂	1,92 ± 0,12	4,97 ± 0,18*	6,59 ± 0,16*
КИ ₃	-	0,61 ± 0,04*	0,75 ± 0,05*
КИ _{общ}	4,66 ± 0,22	9,78 ± 0,44*	11,96 ± 0,37*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями здоровых лиц; – $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

имело место у 11 пациентов (17,1%), одутловатость (чувство «налитости») в лице и руках беспокоили 10 больных (15,6 %), сонливость, апатию, снижение двигательной активности в течение последнего года отметили 15 пациентов (23,4%) с выявленным СГ. ИМТ у больных основной группы составил $28,4 \pm 2,3$ кг/м², группы сравнения — $26,7 \pm 1,7$ кг/м².

При пальпации ЩЖ была плотнo-эластической однородной консистенции, подвижной, безболезненной.

При отсутствии различий в клиническом анализе крови уровень свободного Т4 у больных основной группы был в пределах референтных значений и равнялся ($13,2 \pm 1,1$) пмоль/л, концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) равнялась ($6,4 \pm 0,6$) мМЕ/мл, была выше, чем у практически здоровых, в 1,3 раза ($p < 0,05$) — ($3,7 \pm 0,3$) мМЕ/мл, и чем в группе сравнения — ($3,2 \pm 0,4$) мМЕ/мл.

Величина АТПО у пациентов основной группы определялась в пределах $53,7 \pm 2,3$ МЕ/мл и была выше таковой в группе сравнения ($5,4 \pm 0,5$) МЕ/мл в 10 раз.

При ультразвуковом исследовании ЩЖ контуры органа ровные, чёткие, общий объём ЩЖ составил $16,1 \pm 0,3$ см³. При этом у 12 больных (18,8%) на фоне нормальной паренхимы определялись гипоехогенные включения размером 2–4 мм с четкими контурами, а у 13 больных (20,3%) на фоне паренхимы пониженной эхогенности выявлялись гипоехогенные включения диаметром 4–6 мм с чёткими контурами.

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки очаг инфильтрации разной величины в правом лёгком обнаруживался соответственно у 43 больных (67,2%) основной группы и у 38 лиц (55,8%) группы сравнения. В левом лёгком очаг инфильтрации диагностировали соответственно в группах основной и сравнения у 21 больного (32,8%) и 17 (25,0%). SpO₂ у больных основной группы составляла $95,5 \pm 1,2\%$, в группе сравнения — $97,2 \pm 0,9\%$.

На ЭКГ у больных основной группы выявлялась синусовая тахикардия в 53 случаях (82,8%) в основной группе и у 49 больных (72,1%) в группе сравнения. Низкий вольтаж комплексов QRS отмечался у 15 больных (23,4%) в основной группе и у 7 исследованных (10,3%) в группе сравнения.

У пациентов основной группы при спирометрическом обследовании выявили снижение ЖЕЛ до $72,4 \pm 2,8\%$, в группе сравнения — до $74,3 \pm 4,7\%$.

При оценке показателей микрогемодинамики были получены следующие данные, представленные в таблице 1.

Как показано в таблице 1, у пациентов основной группы изменения показателей микрогемодинамики были более выраженными. КИ₁ достоверно превышал аналогичный показатель здоровых лиц в 1,7 раза ($p < 0,05$) и на 12,4% — КИ₁ больных группы сравнения. Наиболее значимыми были изменения КИ₂, который в 3,4 раза ($p < 0,05$) был больше референтных значений и в 1,3 раза ($p < 0,05$) превышал таковой у исследованных группы сравнения. КИ₃ основной группы в 1,2 раза превышал КИ₃ в группе сравнения. Изменения всех КИ пациентов основной группы отражались на повышении общеконъюнктивального индекса КИ_{общ}, который был в 2,6 раза ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых и в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных группы сравнения. У больных основной группы при поступлении в стационар при биомикроскопии бульбарной конъюнктивы наблюдалось сужение артериол и дилатация венул, уменьшение количества функционирующих капилляров с образованием в ряде случаев аваскулярных зон, неравномерность калибра, извилистость и полиморфизм микрососудов, сладж в микрососудах, выявлялись периваскулярные отеки, что свидетельствовало о повышении проницаемости сосудистой стенки и совпадало с изменениями КИ у пациентов этой группы.

Анализ показателей центральной кардиогемодинамики (табл. 2) показал, что конечный диастолический размер (КДР) левого желудоч-

Таблица 2

Показатели центральной кардиогемодинамики у больных ВП исследованных групп, М ± m

Параметры	Показатель здоровых лиц (n=34)	Группа сравнения (n=68)	Основная группа (n=64)
Лечевого желудочка (ЛЖ):			
– КДР ЛЖ (см)	4,90 ± 0,12	5,03 ± 0,07	5,27 ± 0,09*
– КДО ЛЖ (мл)	108,90±7,50	115,60 ± 4,70	127,80± 5,30*
– КСО ЛЖ (мл)	41,60 ± 2,84	46,60 ± 2,93	53,7 ± 3,63*
– ФВ, %	65,30±2,40	63,80± 2,10	58,3 ± 1,27*
– МЖП (см)	0,74 ± 0,05	0,78 ± 0,03	0,87± 0,03*
– ЗСЛЖ (см)	0,78 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,91 ± 0,02
– ЛП – сист. (см)	2,80 ± 0,03	3,10 ± 0,03	3,14 ±0,06
IVRT, мс	101,4±1,52	106,23 ± 1,75*	112,5 ± 2,12*
Правого желудочка:			
– КДО (мл)	46,17±3,08	52,80± 1,17	59,32±1,74*
– ТСПЖ (см)	0,39 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,49 ± 0,02*
– Амплитуда ПС (см)	0,49 ±0,03	0,52 ± 0,03	0,53 ±0,02
– ПП (см)	2,70 ± 0,07	2,84 ± 0,05	3,12 ± 0,06*
– V _{max} ТК (м/с)	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,42 ± 0,02
– Δ P _{max} ТК (мм рт. ст.)	3,20 ± 0,12	2,45 ± 0,11*	2,12 ± 0,09*
– V _{max} ЛА (м/с)	1,28 ± 0,07	1,25 ± 0,03	1,09 ± 0,04*
– Δ P _{max} ЛА (мм. рт. ст.)	3,90 ± 0,20	3,75 ± 0,12	3,45 ± 0,03*

Примечание: * – p< 0,05 при сравнении с показателями здоровых лиц; _ – p<0,05 при сравнении между группами больных.

ка (ЛЖ) у пациентов основной группы на 7,5% (p<0,05) превысил КДР ЛЖ здоровых лиц и на 4,8% (p<0,05) — аналогичный в группе сравнения, а конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ был достоверно выше, чем у здоровых лиц на 17,4% (p<0,05), и на 10,6% (p<0,05) выше, чем в группе сравнения. У больных основной группы конечный систолический объём (КСО) ЛЖ отмечен выше, чем в норме, на 29,1% (p<0,05) при отсутствии разницы с нормой в группе сравнения. При этом фракция выброса (ФВ) у больных основной группы оказалась ниже, чем в норме, на 10,7% (p<0,05). У больных основной группы межжелудочковая перегородка (МЖП) выявилась на 16,7% толще, чем у здоровых и группы сравнения, при отсутствии структурных изменений задней стенки (ЗС) ЛЖ. Увеличение IVRT в основной группе было на 10,9% по сравнению со здоровыми лицами и на 6,2% — по сравнению с пациентами с ВП без СГ.

При анализе объёмных и скоростных показателей правых отделов сердца у больных основной группы следует отметить увеличение КДО правого желудочка (ПЖ) на 17,4% от показателя здоровых лиц и на 10,6% — от аналогичного в группе сравнения. У больных этой группы КСО ПЖ был отмечен на 29,1% больше, чем у здоро-

вых, и на 15,2% — по сравнению с группой сравнения. Объём правого предсердия (ПП) у больных основной группы оказался на 15,6% больше, чем у практически здоровых, и на 9,9% — чем в группе сравнения. При отсутствии изменения скорости кровотока на уровне трикуспидального клапана V_{max} ТК, максимальная скорость на уровне лёгочной артерии V_{max} ЛА была сниженной на 14,8%, максимальные градиенты давления на уровне трикуспидального клапана Δ P_{max} ТК и лёгочной артерии Δ P_{max} ЛА оказались достоверно сниженными по сравнению со здоровыми лицами, соответственно на 33,8% и на 11,5% и (p<0,05) и по сравнению с таковыми у пациентов группы сравнения на 13,5% и 8,0%.

При этом между показателями у пациентов групп основной и сравнения были выявлены следующие корреляционные связи при p<0,05 (табл. 3):

Обсуждение

Изменения микроциркуляторного русла, выявленные у больных основной группы, в виде сужения артериол и дилатации венул с умень-

Таблица 3

Значения коэффициентов корреляции между полученными данными

Показатели основной группы	Величина r , $p < 0,05$
ФВ и АТПО	- 0,106
ФВ и ТТГ	- 0,322
IVRT и ТТГ	+0,412
ПП и АТПО	+ 0,103
$V_{\max}$ ТК и ТТГ	- 0,351
$\Delta P_{\max}$ ТК и ТТГ	- 0,316
$V_{\max}$ ЛА и ТТГ	- 0,362
IVRT и KI_2	+0,402
ФВ и $KI_{\text{общ}}$	- 0,287
IVRT и ТТГ	+0,339
$V_{\max}$ ЛА и KI_2	- 0,324
$\Delta P_{\max}$ ТК и KI_2	- 0,436
KI_2 и ТТГ	+0,379
$KI_{\text{общ}}$ и ТТГ	+0,287

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели r .

шением количества функционирующих капилляров и образованием аваскулярных зон, неравномерность калибра, извилистость и полиморфизм микрососудов, периваскулярные отеки свидетельствовали о повышении проницаемости сосудистой стенки и совпадали с увеличением KI_1 и KI_2 у пациентов этой группы. Такие изменения в микроциркуляторном русле бульбарной конъюнктивы можно экстраполировать на состояние микроциркуляторного русла лёгких. Нарушение локальной микроциркуляции в условиях очаговых воспалительных изменений при ВП на фоне СГ могут негативно влиять на давление в ЛА и скоростные показатели на уровне ЛА, что и вызвало уменьшение градиента скорости кровотока и давления на этом же уровне. Микроциркуляторными изменениями, отраженными в нарастании KI на уровне сосудистой стенки и во внутрисосудистых нарушениях, можно объяснить сдвиги в центральной кардиогемодинамике в виде снижения скорости кровотока и градиента давления на уровне ТК, что отражает развитие дисфункции ПЖ и обусловлено тесной связью микро- и макрогемодинамических изменений, в частности, при воспалительных процессах [8].

Достоверное увеличение объёмных показателей ЛЖ, некоторое снижение ФВ ЛЖ наряду с увеличением времени его изоволюмического расслабления IVRT свидетельствуют о нарушении расслабления миокарда ЛЖ в фазу диастолы и его наполнения кровью, то есть о развитии диастолической дисфункции ЛЖ, которая может быть обусловлена отрицательным смеще-

нием процессов релаксации ЛЖ в условиях воспаления в результате ВП [9]. Более значительно выраженная дисфункция ЛЖ у пациентов основной группы, которая не нашла подтверждения в некоторых исследованиях [10], очевидно, объясняется наличием у этих пациентов ВП на фоне СГ [11]. На состояние центральной кардиогемодинамики отрицательное воздействие у больных с ВП, очевидно, оказывает СГ, что согласуется с изменениями в ПЖ и ЛЖ на фоне СГ в исследованиях Rodondi N., et al., 2008 [12], и на что указывают и выявленные корреляционные связи между ФВ и ТТГ, а также между IVRT и ТТГ у больных основной группы, некоторыми KI и ТТГ, что согласуется с полученными ранее данными [13]. Полученные данные в нашем исследовании помогают объяснить развитие СН в отдалённом периоде перенесённой пневмонии, с потенциально увеличенным риском на фоне коморбидности с СГ.

Заключение

Сочетание ВП и СГ у больных сопровождается значительными микрососудистыми сдвигами по выявленному нарастанию конъюнктивальных индексов, отражающих нарушения проницаемости сосудистой стенки, внутри- и внесосудистым изменениям, которые связаны с нарушениями центральной кардиогемодинамики с развитием дисфункции правого и левого желудочков сердца. Обнаруженные корреля-

ционные связи между показателями кардиогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с ВП, сочетанной с СГ, с уровнем ТТГ, подтверждают негативное влияние СГ на состояние центральной и периферической гемодинамики у пациентов, что должно найти отражение в объеме лечения и диспансерного наблюдения больных после перенесённой ВП. Для воздействия на состояние щитовидной железы при лечении пациентов с ВП, сочетанной с СГ, может быть предложено дополнительное введение в план лечения препаратов селена [14], для улучшения функции миокарда в период заболевания ВП — дополнительно препараты с ком-

плексным метаболическим действием (противовоспалительным, антиоксидантным, антикоагулянтным, кардиопротективным и ангиоли- тическим), например мексидол [15], а при диспансерном наблюдении больных с СГ, перенёсших ВП, — рекомендовано продолжение приёма препаратов мексидола и селена и проведение эхокардиоскопии для контроля состояния функции миокарда.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией. *Пульмонология*. 2021;31(3):311-319. Dei A.A., Geltser B.I., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kalinina E.P., Titorenko I.N. Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2021;31(3):311-319. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319
2. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Оди́реев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(71):120-134. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):120-134. (In Russ.) DOI: 10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136
3. Рубцов Ю.Е., Халимов Ю.Ш., Гусев Р.В. Особенности тиреоидного статуса у военнослужащих с внебольничными пневмониями. *Сб. трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания*. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ДизайнПресс, 2016. Rubtsov Yu.E., Khalimov Yu.Sh., Gusev R.V. Osobennosti tireoidnogo statusa u voennosluzhashchikh s vnebol'nichnymi pnevmoniyami. In: Chuchalin A.G., ed. *Sb. trudov kongressa. XXVI Natsional'nyi kongress po boleznyam organov dykhaniya*. Moscow: DizainPress, 2016. (In Russ.)
4. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ*. 2017;356:j413. DOI: 10.1136/bmj.j413
5. Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Субклинический гипотиреоз. *Клиническая медицина*. 2017;95(2):118-122. Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Subclinical hypothyroidism. *Klin. med.* 2017;95(2):118-122. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-118-122
6. Сыч Ю.П., Калашникова В.Ю., Сыркин Л.А., Мельниченко Г.А. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе. *Клиническая медицина*. 2003;11:4-9. Sych Yu.P., Kalatnikov V.Iu., Syrkin A.L., Mel'nichenko G.A. Narusheniia funktsional'nogo sostoiianiia serdechno-sosudistoï sistemy pri subklinicheskom gipotireoze [Impairment of cardiovascular function in subclinical hypothyroidism]. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(11):4-9. (In Russ.) PMID: 14689701
7. Денисюк В.И., Иванов В.П. *Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство)*. Винница: Логос; 2001. Denisjuk V.I., Ivanov V.P. *Klinicheskaya fono- i ekhokardiografiya (prakticheskoe rukovodstvo)*. Vinnitsa: Logos; 2001. (In Russ.)
8. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013;9(1):18. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central Hemodynamics and Microcirculation in Critical Conditions. *General Reanimatology*. 2013;9(1):18. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
9. Бородин Е.А., Егоршина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндотоксикоза. *Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких*. Благовещенск: АГМА; 2003. Borodin E.A., Egorshina E.V., Samsonov V.P. *Biokhimiya endotoksikoza. Mekhanizmy razvitiya i otsenka stepeni tyazhesti pri vospalitel'nykh zabollevaniyakh legkikh*. Blagoveshchensk: AGMA; 2003. (In Russ.)
10. Бижева З.Х., Моргунов Л.Ю. Состояние левого желудочка сердца у пациентов с гипо- и эутиреозом. *Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Тезисы докладов. М.: Видокс; 2016. Bizheva Z.Kh., Morgunov L.Yu. Sostoyanie levogo zheludochka serdtsa u patsientov s gipo- i eutireozom. *Sbornik materialov XXIII Rossiiskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»*. Tezisy dokladov. Moscow: Vidoks; 2016. (In Russ.)
11. Соколов Е.И., Заев А.П., Ол'ха Р.П., Софиева Т.Е., Жижина С.А. Гемодинамические механизмы снижения физической работоспособности при гипотиреозе и тиреотоксикозе. *Кардиология*. 1988;(8):63-67. Sokolov EI, Zaev AP, Ol'kha RP, Sofieva IE, Zhizhina SA. Gemodinamicheskie mekhanizmy snizheniia fizicheskoi rabotosposobnosti pri gipotireoze i tireotoksikoze [Hemodynamic mechanisms of the decrease in physical work capacity in hypothyroidism and thyrotoxicosis]. *Kardiologiya*. 1988;28(8):63-67. (In Russ.) PMID: 3199657
12. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1152-1159. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.009
13. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова

1. Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):16-21. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kasakova L.V. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(2):16-21. (In Russ.) DOI: 10.14341/CET201410216-21
2. Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*. 2005;26(7):944-984. DOI: 10.1210/er.2001-0034
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):97-107. Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Pepelyaev EG, Semenov VA, Nazarenko AG. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):97-107. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811810197

Информация об авторах

Чайка Наталья Васильевна, ассистент, кафедра внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-2089-0418>, chaykanata23@mail.ru.

Победенная Галина Павловна, зав. кафедрой, кафедра внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-5671-3848>, pgp2709s@mail.ru.

Information about the authors

Natalya V. Chaika, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-2089-0418>, chaykanata23@mail.ru.

Galina P. Pobedyonnaya, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-5671-3848>, pgp2709s@mail.ru.

Получено / Received: 05.01.2024

Принято к печати / Accepted: 15.02.2024

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТОРЕАКТИВНОЙ ФОРМЫ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Э.В. Чурюкина^{1,2,3}, Н.Г. Недашковская², Е.А. Синельник², М.А. Додохова¹,
Э.Ш. Казимагомедова¹, И.М. Котиева¹, Н.В. Колесникова³, Л.Н. Кокова³, Е.А. Коков³,
С.А. Бабиев¹, И.В. Васильев¹, О.З. Пузикова¹, В.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия

³ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Цель: изучение параметров иммунного статуса и спектра аутоиммунных маркеров больных, страдающих аутореактивной формой хронической спонтанной крапивницы. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 67 пациентов с аутореактивной формой хронической спонтанной крапивницей (ХСК), с клинико-лабораторными признаками аутоиммунной патологии в возрасте от 18 до 65 лет, наблюдавшиеся амбулаторно или стационарно в период с 2019 по 2022 гг. В качестве контрольной группы рассматривались здоровые доноры без признаков ХСК (n=35). Результаты оценивали по динамике клинико-функционального, иммунологического обследования. **Результаты:** при оценке иммунного статуса больных аутореактивной хронической спонтанной крапивницей (АХСК) выявлено нарушение процессов дифференцировки иммунно-компетентных клеток с преобладанием Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью, влекущее инверсию иммунно-регуляторного индекса, отмечена активация гуморального звена иммунной системы (повышение В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G, повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)). Показатели общего IgE принципиально не отличались от уровня доноров. Изменения параметров моноцитарно-макрофагального звена у больных АХСК свидетельствовали о повышении функциональной активности фагоцитирующих клеток и истощении их резервов. Заключение: при аутоиммунном генезе хронической спонтанной крапивницы имеют место достоверные изменения соответствующего сопутствующему аутоиммунному заболеванию аутоиммунных маркеров (РФ, Ат к нДНК, Ат к кардиолипину, Ат к β2-гликопротеину, Ат к нейтрофилам), отмечается высокий процент корреляции с положительным результатом теста с аутологичной сывороткой (ТАСК), имеются особенности иммунного статуса больных с аутореактивной формой хронической спонтанной крапивницы.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, патогенез, аутоиммунные маркеры, иммунный статус, тест с аутологичной сывороткой.

Для цитирования: Чурюкина Э.В., Недашковская Н.Г., Синельник Е.А., Додохова М.А., Казимагомедова Э.Ш., Котиева И.М., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Коков Е.А., Бабиев С.А., Васильев И.В., Пузикова О.З., Попова В.А. Патогенетические аспекты аутореактивной формы спонтанной крапивницы у взрослых пациентов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):60-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-60-67.

Автор, ответственный за переписку: Чурюкина Элла Витальевна, echuryukina@mail.ru.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE AUTOREACTIVE FORM OF SPONTANEOUS URTICARIA IN ADULT PATIENTS

Churyukina E.V.^{1,2,3}, Nedashkovskaya N.G.², Sinelnik E.A.², Dodokhova M.A.¹, Kazimagomedova E.S.¹, Kotieva I.M.¹, Kolesnikova N.V.³, Kokova L.N.³, Kokov E.A.³, S.A. Babiev¹, I.V. Vasiliev¹,
Puzikova O.Z.¹, Popova V.A.¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Regional Clinical Hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: to study the parameters of the immune status and the spectrum of autoimmune markers of patients suffering from an autoreactive form of chronic spontaneous urticaria. **Materials and methods:** the study involved 67 patients with an autoreactive form of chronic spontaneous urticaria, with clinical and laboratory signs of autoimmune pathology, aged 18

to 65 years, who were observed on an outpatient or inpatient basis in the period from 2019 to 2022. Healthy donors without signs of chronic spontaneous urticaria (n=35) were considered as a control group. The results were evaluated according to the dynamics of clinical and functional, immunological examination. **Results:** when assessing the immune status of patients with autoreactive chronic spontaneous urticaria, a violation of the differentiation processes of immune-competent cells was revealed, with a predominance of T-lymphocytes with helper-inductive activity, entailing an inversion of the immune-regulatory index, activation of the humoral link of the immune system was noted: an increase in B-lymphocytes, immunoglobulins of classes A, M, G, increase of circulating immune complexes. The indicators of total IgE did not differ fundamentally from the level of donors. Changes in the parameters of the monocyte-macrophage link in patients with autoreactive form of chronic spontaneous urticaria indicated an increase in the functional activity of phagocytic cells and depletion of their reserves. **Conclusion:** in the autoimmune genesis of chronic spontaneous urticaria, there are significant changes in the autoimmune markers corresponding to the concomitant autoimmune disease (rheumatoid factor, antibodies (Ab) to nDNA, Ab to cardiolipin, Ab to β 2-glycoprotein, Ab to neutrophils), there is a high percentage of correlation with a positive test result with autologous serum, there are features of immune status of patients with autoreactive form of chronic spontaneous urticaria.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, pathogenesis, autoimmune markers, immune status, autologous serum test.

For citation: Churyukina E.V., Nedashkovskaya N.G., Sinelnik E.A., Dodokhova M.A., Kazimagomedova E.S., Kotieva I.M., Kolesnikova N.V., Kokova L.N., Kokov E.A., Babiev S.A., Vasiliev I.V., Puzikova O.Z., Popova V.A. Pathogenetic aspects of the autoreactive form of spontaneous urticaria in adult patients *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):60-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-60-67.

Corresponding author: Ella V. Churyukina, echuryukina@mail.ru.

Введение

Хроническая крапивница является одной из сложнейших проблем аллергологии и клинической иммунологии. Это связано с распространённостью данной патологии (0,5–5,0% населения) [1,2], с заболеваемостью преимущественно в трудоспособном возрасте, с высокой частотой идиопатических форм (80,0–95,0%) [3,4,5], выраженным снижением качества жизни больных (сравнимо со снижением качества жизни больных ИБС), частой безуспешностью диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии. Современная классификация хронической крапивницы (то есть возникающей вследствие известных или неизвестных причин, при которой ежедневно или почти ежедневно, сроком более 6 недель, появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 часов) включает спонтанную (идиопатическую) и индуцируемую варианты. Одной из форм спонтанной крапивницы, является аутореактивная, вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки. В настоящее время считается, что 40,0–50,0% всех больных хроническими спонтанными крапивницами (ХСК) страдает аутореактивной формой болезни [4,5,6], впервые описанной в 1993 г. английским дерматологом Malcom Greaves, показавшем в своих работах, что анти-IgE-аутоантитела и антитела к альфа-цепи высокоаффинного рецептора IgE (Fc ϵ R1) являются патогенетическими для этой формы крапивницы, то есть уртикарогенными [5,7]. Это заключение основывалось на следующих фактах: 1) способность этих антител высвободить гистамин из базофилов человека *in vitro*; 2) отсутствие подобных антител в сыворотке здоровых доноров; 3) наличие сниженного числа ба-

зофилов при ХСК; 4) клиническое улучшение с одновременным снижением уровня аутоантител после плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулинов [4,5].

Патогенез хронической крапивницы сложен и зачастую до конца неясен. Принято считать, что провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря [1]. Дегрануляция тучных клеток может происходить вследствие разных механизмов активации, включая связывание иммуноглобулинов E (IgE) с высокоаффинными рецепторами (Fc ϵ R1) на поверхности тучных клеток [1]. В настоящее время всё чаще рассматривается аутоиммунный механизм активации тучных клеток у пациентов с хронической крапивницей: почти у половины пациентов определяются IgG аутоантитела против как IgE (5–10%), так и против Fc ϵ R1 (35–40%) [8–10]. Эти IgG аутоантитела могут связать Fc ϵ R1 на тучных клетках и базофилах, приводя к их активации. Помимо аутореактивных IgG возможно формирование аутореактивных IgE антител (IgE анти-ТПО, IgE анти-dsDNA и ssDNA, IgE анти-IL-24 и другие), которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [5–7].

Еще одним звеном патогенеза хронической крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов [11–13].

Диагностика аутоиммунной крапивницы осуществляется в соответствии с «золотым стандартом», состоящим из двухэтапного протокола:

положительной внутрикожной пробы (теста) с аутологичной сывороткой (ТАСК) (как скрининговый тест) и положительного теста высвобождения гистамина из базофилов здоровых доноров под действием сыворотки больных ХСК (как функциональный тест гистаминолиберации эффекторных клеток) [5,7]. Однако в рутинной практике аллерголога-иммунолога проведение последнего теста невозможно, а ТАСК, являясь высокочувствительным в отношении аутоиммунной ХСК (АХСК), остаётся неспецифичным из-за большого количества ложноположительных результатов. Косвенным подтверждением аутоиммунного характера ХСК может быть выявление аутоиммунных маркеров воспаления, особенностей иммунного статуса больных с данной патологией [14].

Цель исследования — изучение параметров иммунного статуса и спектра аутоиммунных маркеров больных страдающих АХСК.

Материалы и методы

Работу выполняли на базе отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИ-АП ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» (РостГМУ), пульмонологического отделения с аллергологическими койками ГБУ РО «Областная клиническая больница №2» (ОКБ №2), клинко-диагностической лаборатории ОКБ №2, г.Ростов-на-Дону, кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар.

Для исследования отбирались больные, страдающие аутореактивной формой ХСК, в возрасте от 18 до 65 лет, наблюдавшиеся амбулаторно или стационарно в период с 2019 по 2022 гг. Были отобраны 67 пациентов с клинко-лабораторными признаками аутоиммунной патологии (артралгии, субфебрилитет, положительные ревмопробы и т.д.), соотношение женщин и мужчин составляло 4:1, длительность заболевания — от 2 месяцев до 9 лет. Общее количество обострений варьировалось от 3 до 8 раз в год.

В качестве контрольной группы рассматривались здоровые доноры без признаков ХСК (n=35). Результаты оценивали по динамике клинко-функционального, иммунологического обследования.

В работе был использован комплекс иммунологических методов, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы. Оценка иммунного статуса проводилась соглас-

но традиционным методическим рекомендациям¹ и включала определение путём иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺ с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», НИИ иммунологии МЗ Российской Федерации по методу А.В. Филатова и соавт., 1990) на цитометре «Coulter XL»; содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли по Манчини, (1965); уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли по Гриневич Ю. А., (1981), интенсивность кислородзависимого метаболизма в — НСТ-тесте (Пинегин Б.В., 1989). Содержание общего IgE определяли иммуноферментным методом с использованием «IgE-ИФА-Бест-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Исследование спектра аутоиммунных маркеров проводилось исходя из наличия сопутствующего аутоиммунного заболевания и включал количественное определение суммарного ревматоидного фактора (РФ) и количественное определение иммуноглобулинов класса G к нативной ДНК (Ат к нДНК) на тест-системах фирмы «Вектор-Бест», качественное определение Ат к нейтрофилам (ANCA), количественное определение суммарное Ат к кардиолипину (IgG+IgA+IgM), Ат к β 2-гликопротеину (IgG+IgA+IgM) на тест-системах фирмы «ORGENTEC», качественное определение волчаночного антикоагулянта.

Всем исследуемым пациентам с АХСК проводилась внутрикожная проба с аутологичной сывороткой. Для её проведения отменялись антигистаминные препараты за 48 часов до постановки пробы. Обязательным условием её постановки является наличие клинических проявлений заболевания, что имело место у всех пациентов. Пробу осуществляли путём внутрикожного введения 50 мкл неразведенной аутологичной сыворотки в область предплечья. Положительным контролем внутрикожной пробы с аутосывороткой являлся раствор гистамина (5мг/мл, 0,02 мл), отрицательным — 0,02 мл 0,9% раствора NaCl. Оценку реакции проводили через 30 минут. Проба расценивалась как положительная при возникновении в месте внутрикожной инъекции аутологичной сыворотки гиперемии и волдыря диаметром на 2 мм больше, чем в отрицательном контроле [5].

Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Microsoft

1 Оценка иммунологического статуса человека: Метод. Рекомендации. М-во здравоохранения РСФСР. Москва; 1980.

Таблица 1

Показатели аутоиммунных маркеров у больных АХСК и здоровых доноров

Показатели	Больные с АХСК (n=67)	Доноры (n=35)
РФ, Ед/мл	47,66±3,06	6,778±1,204
Ат к нДНК, Ме/мл	34,68±2,32	1,855±0,015
Ат к кардиолипину, Ед/мл	8,203±2,741	1,140±0,226
Ат к β 2-гликопротеину, Ед/мл	14,32±3,32	2,884±1,206
Ат к нейтрофилам (ANCA), КП	≥ 1,0 (пол.)	≤ 0,2 (отр.)

Примечание: * — статистически достоверное различие показателей между группами больных АХСК и здоровыми донорами при $p < 0,05$. АХСК — аутореактивная хроническая спонтанная крапивница.

Ехел, Орен. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые пациенты с АХСК имели клинические признаки аутоиммунной патологии (артралгии, субфебрилитет, кожные изменения и пр.), что послужило основанием для исследования соответствующего спектра аутоиммунных маркеров [15]. При иммунологическом обследовании у 100% больных АХСК были выявлены изменения по следующим показателям в зависимости от сопутствующей аутоиммунной патологии: РФ, Ат к нДНК, Ат к кардиолипину, Ат к β 2-гликопротеину, Ат к нейтрофилам (ANCA). При этом при последующем исследовании на ANA-профиль (определение антител классов IgG к 8 ядерным антигенам в сыворотке крови методом ИФА) положительные результаты к разным антигенам были выявлены у 18 больных (26,8%) с верифицированной аутоиммунной патологией.

Всем пациентам с АХСК был поставлен тест с аутоиммунной сывороткой (ТАСК) по общепринятой методике. Положительный результат был отмечен у 62 больных, что составило 92,53%. Этот результат несколько выше значений, представленных в доступной литературе (82,6–86,4%) [4,5].

При исследовании иммунного статуса больных АХСК и здоровых доноров были выявлены значительные различия. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у исследуемых больных представлены в таблице (табл. 2).

Обсуждение

Анализ показателей гуморального звена иммунной системы, выявил, что количество В-лимфоцитов (CD20+) имело тенденцию к уве-

личению в процентном отношении и было достоверно увеличено в абсолютных цифрах у больных АХСК в сравнении с группой здоровых доноров. При этом повышение иммуноглобулинов классов А, М, G и ЦИК у больных с АХСК свидетельствует о наличии активности аутоиммунного воспаления, нарушении элиминационной функции организма (табл. 2).

Выявленные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у пациентов с АХСК свидетельствуют об усилении ко-стимулирующих сигналов для активации В-лимфоцитов, приводящей к их поликлональной активации, усилении пролиферации и синтезу антител, а также подавлению апоптоза Т- и В-лимфоцитов у больных с АХСК, что увеличивает их жизнеспособность и создаёт им пролиферативные преимущества. Это ещё раз доказывает, что аутореактивная ХСК, бесспорно, является аутоиммунным заболеванием, при которой обоснована необходимость проведения иммуносупрессивной терапии [16].

При анализе параметров фагоцитарного звена у больных АХСК, отмечалась тенденция к повышению спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с показателями доноров. В то же время имело место достоверное снижение стимулированной микробицидной активности у больных АХСК. Наблюдающееся при этом снижение коэффициента стимуляции НСТ-теста свидетельствовало о снижении микробицидности нейтрофильных гранулоцитов и об истощении их адаптационных резервов (табл.3.).

Выводы

При оценке иммунного статуса больных аутореактивной формой ХСК выявлено нарушение процессов дифференцировки иммунно-компетентных клеток с преобладанием Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью, влекущее инверсию

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных АХСК и здоровых доноров

Показатели	Больные с АХСК (n=67)	Доноры (n=35)
CD ₃ ⁺ , %	84,2±2,2*	72,6±3,9
CD ₃ ⁺ , •10 ⁹ /л	1,09±0,11*	1,27±0,17
CD4 ⁺ , %	56,7±1,8*	40,5±2,8
CD ₄ ⁺ , •10 ⁹ /л	0,62±0,07*	0,71±0,04
CD ₈ ⁺ , %	27,5±1,7*	22,0±2,1
CD ₈ ⁺ , •10 ⁹ /л	0,54±0,06	0,39±0,07
CD ₁₆ ⁺ , %	10,65±1,10*	12,4±2,1
CD ₁₆ ⁺ , •10 ⁹ /л	0,18±0,02*	0,32±0,04
CD ₂₅ ⁺ , %	2,60±0,51*	0,4±0,3
CD ₂₅ ⁺ , •10 ⁹ /л	0,07±0,02*	0,007±0,005
CD ₉₅ ⁺ , %	5,5±0,7*	1,6±0,7
CD ₉₅ ⁺ , •10 ⁹ /л	0,12±0,02*	0,03±0,01
ИРИ	2,25±0,41*	1,77±0,72
CD ₂₀ ⁺ , %	14,78±1,39	8,32±0,76
CD ₂₀ ⁺ , 10 ⁹ /л	1,25±0,05*	0,28±0,04
IgA, г/л	2,84±0,34	1,40±0,27
IgM, г/л	1,73±0,32	0,99±0,17
IgG, г/л	13,28±3,67	11,60±3,25
IgЕобщ, нг/л	87,4±23,2*	47,2±12,4
ЦИК, у.е.	129,2±21,7*	59,20±10,4

Примечание: * — статистически достоверное различие показателей между группами больных АХСК и здоровыми донорами при p<0,05. АХСК — аутореактивная хроническая спонтанная крапивница.

Таблица 3

Показатели нейтрофильного звена у больных АХСК и здоровых доноров

Показатели	Больные с АХСК (n=67)	Доноры (n=35)
НСТ спонт.	122,6±7,3*	110,1±6,3
НСТ стим.	181,1±22,3*	209,5±27,4
К стим.	1,48±0,21*	1,91±0,28

Примечание: * — статистически достоверное различие показателей между группами больных АХСК и донорами при p<0,05.

иммунно-регуляторного индекса, отмечается активация гуморального звена иммунной системы: повышение В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G, повышение ЦИК. При этом показатели IgЕобщ в целом не превышали референсные значения и принципиально не отличались от уровня доноров. Изменения параметров моноцитарно- макрофагального звена у больных АХСК свидетельствуют о повышении функциональной активности фагоцитирующих клеток и истощении их резервов.

Таким образом, нами было установлено, что при аутоиммунном генезе хронической спон-

танной крапивницы имеют место достоверные изменения соответствующих сопутствующему аутоиммунному заболеванию аутоиммунных маркеров (РФ, Ат к нДНК, Ат к кардиолипину, Ат к β2-гликопротеину, Ат к нейтрофилам), также отмечается высокий процент корреляции с положительным результатом ТАСК, имеются особенности иммунного статуса больных с АХСК.

В связи с этим следует отметить необходимость комплексного диагностического обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей, особенно имеющих клинические признаки аутоиммунной патологии, включающее

иммунологические методы исследования, направленные на выявление аутоиммунных маркеров заболевания и особенностей иммунного статуса таких больных, а также необходимость дальнейшего исследования данной проблемы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации «Крапивница». М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2023.
Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Krapivnitsa». Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov, 2023. (In Russ.)
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-330.
DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
3. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Х19 Иммунология: Учебник*. М.: Медицина, 2000.
Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Kh19 Immunologiya: Uchebnik*. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)
4. Чурюкина Э.В., Кудлай Д.А. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(2):98-104.
Churyukina E.V., Kudlay D.A. Skin manifestations of primary immune deficiency diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):98-104 (In Russ.).
DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104
5. Горячкина Л.А., Ненасьева Н.М., Борзова Е.Ю. *Острая и хроническая крапивница и ангиоотек. Учебное пособие*. М.; 2003.
Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Borzova E.Yu. *Ostraya i khronicheskaya krapivnitsa i angiootek. Uchebnoe posobie*. Moscow; 2003. (In Russ.)
6. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627-635.
DOI: 10.1684/ejd.2019.3674
7. Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи. *Аллергология*. 2000;(3):29-33.
Luss L.V. Rol' allergii i psevdooallergii v formirovanii allergicheskikh zabolevanii kozhi. *Allergologiya*. 2000;(3):29-33. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 9273388 EDN: HUYEHR
8. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
DOI: 10.3389/fimmu.2019.00627
9. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689.
DOI: 10.3389/fimmu.2018.00689
10. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-1781.e1.
DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
11. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba PM, Chang H, et al. Basophil FcεpsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):441-448.
DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.035
12. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):456-460.
DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02212.x
13. Gibbs BF, Rätthling A, Zillikens D, Huber M, Haas H. Initial FcεpsilonRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1060-1067.
DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.022
14. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):206-218.
DOI: 10.4168/aaair.2021.13.2.206
15. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274-2283.
DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.049
16. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(4):545-559.
DOI: 10.4168/aaair.2021.13.4.545

Информация об авторах

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; врач аллерголог-иммунолог, ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>, echuryukina@mail.ru.

Недашковская Наталья Геннадьевна, заведующая пульмонологическим отделением ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; ассистент кафедры профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-6583-3241>, nenagen@mail.ru.

Синельник Елена Александровна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>, 127pao.ob2@mail.ru.

Додохова Маргарита Авдеевна, д.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лаборатории, проф. каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>, dodohova@mail.ru.

Казимагомедова Эсмירה Шихмагомедовна, обучающаяся 3 курса стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-3731-6746>, esmiraslife@gmail.com.

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>, kukulik70@mail.ru.

Колесникова Наталья Владиславовна, д.б.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>, nvk24071954@mail.ru.

Кокова Людмила Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8995-5572>, kokovaln@gmail.com.

Information about the authors

Ella V. Churyukina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; allergist-immunologist of the highest category, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>, echuryukina@mail.ru.

Natalia G. Nedashkovskaya, head of the Department of Pulmonology, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia; pulmonologist of the highest category, assistant of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6583-3241>, nenagen@mail.ru.

Elena A. Sinelnik, Head of the pathology department, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia; pathologist of the highest category, assistant of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; chief freelance specialist in pathological anatomy of the Ministry of Healthcare of the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>, 127pao.ob2@mail.ru.

Margarita A. Dodokhova, Dr. Sci. (Med.), Head. Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>, dodohova@mail.ru.

Esmira S. Kazimagomedova, 3th year student of the Faculty of Dentistry, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ; <https://orcid.org/0009-0003-3731-6746>, esmiraslife@gmail.com.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Vice-Rector for Scientific Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>, kukulik70@mail.ru.

Natalya V. Kolesnikova, Dr. Sci. (Biology), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>, nvk24071954@mail.ru.

Lyudmila N. Kokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the FPC and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8995-5572>, kokovaln@gmail.com.

Коков Евгений Александрович, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5239-0846>, kokovea@gmail.com.

Бабиев Сергей Андреевич, студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-1199-6471>, babiev32049@gmail.com.

Васильев Игорь Вячеславович, студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-1678-1785>, ivkovih2003@gmail.ru.

Пузикова Олеся Зиновьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>, olepuzikova@yandex.ru.

Попова Виктория Александровна, д.м.н., главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>, vait49@mail.ru.

Evgeny A. Kokov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FPC and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5239-0846>, kokovea@gmail.com.

Sergey A. Babiev, student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-1199-6471>, babiev32049@gmail.com

Igor V. Vasilev, student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-1678-1785>, ivkovih2003@gmail.ru

Olesya Z. Puzikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Pediatric Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>, olepuzikova@yandex.ru.

Victoria A. Popova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Pediatric Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>, vait49@mail.ru.

Получено / Received: 26.11.2023

Принято к печати / Accepted: 26.01.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77

АССОЦИАЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА С ЭРИТРОЦИТАРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, МИЕЛОИДНЫМИ И ЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА

А.А. Иващенко¹, А.Л. Калинин²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель: выявление взаимосвязи между основными показателями обмена железа и эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у пациентов с нарушениями сна (обструктивное апноэ сна (ОАС), хроническая инсомния (ХИ), синдром беспокойных ног (СБН)). **Материалы и методы:** 118 пациентов, из них 60 мужчин (50,8%) и 58 женщин (49,2%), Me возраста — 47 лет (Q1–Q3: 35–61), Me ИМТ — 25,81 кг/м² (Q1–Q3: 22,72–29,40) с обструктивным апноэ сна, хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног в их различной комбинации. Всем пациентам проведено полисомнографическое исследование, исследование общего анализа крови (ОАК), биохимических показателей обмена железа. **Результаты:** при оценке связи показателя «Ферритин» и показателей «Гемоглобин», «Гематокрит (%)», «Эритроциты», «Лимфоциты, абс.» была установлена умеренная прямая связь ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,013$ соответственно). При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,026$; $p = 0,028$; $p = 0,01$ соответственно). При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,012$ соответственно). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,049$). **Заключение:** у пациентов с нарушениями сна выявлена статистически значимая связь между основными параметрами обмена железа и показателями «красной» крови, содержанием нейтрофилов и лимфоцитов. Впервые показано, что у пациентов с нарушениями сна изменение содержания нейтрофилов и лимфоцитов может быть связано не только с изменениями самого сна, но и с состоянием обмена железа. Комплексные взаимоотношения обмена железа, функции эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у больных с нарушениями сна могут оказывать воздействие на развитие как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний через механизмы поддержания хронического воспаления, гипоперемии, ферроптоза, нетоза и ряда других механизмов.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, хроническая инсомния, синдром беспокойных ног, нейтрофилы, лимфоциты, иммунитет.

Для цитирования: Иващенко А.А., Калинин А.Л. Ассоциация обмена железа с эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у больных с нарушениями сна. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):68-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77.

Автор, ответственный за переписку: Александр Леонидович Калинин, akalinkin@sleeplab.ru.

ASSOCIATION OF IRON METABOLISM WITH ERYTHROCYTE PARAMETERS, MYELOID AND LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS

A.A. Ivaschenko¹, A. L. Kalinkin²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University Clinic, Moscow, Russia

Objective: to identify the relationship between the main indicators of iron metabolism and erythrocyte parameters, myeloid and lymphoid cells in patients with sleep disorders (obstructive sleep apnea (OSA), chronic insomnia (CI), restless legs syndrome (RLS)). **Materials and methods:** 118 patients, 60 men (50.8%) and 58 women (49.2%), Me age — 47 years (Q1–Q3: 35–61), Me BMI — 25.81 kg/m² (Q1–Q3: 22.72–29.40) with obstructive sleep apnea (OSA), chronic insomnia, restless legs syndrome in their various combinations. All patients underwent a polysomnographic study, blood cell count, biochemical parameters of iron metabolism were assessed. **Results:** when assessing the relationship

between «Ferritin» and «Hemoglobin», «Hematocrit (%)», «Erythrocytes», «Lymphocytes, abs.», a moderate direct relationship was established ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.013$, respectively). When assessing the relationship between «RDW (%)», «Neutrophils total, %», «Neutrophils, abs.» and «%TS», a moderate inverse relationship was established ($p = 0.026$; $p = 0.028$; $p = 0.01$, respectively). When assessing the relationship between «RDW (%)», «Neutrophils total, %» and «Serum iron», a moderate inverse relationship was established ($p = 0.003$; $p = 0.012$, respectively). When assessing the relationship between «Lymphocytes, %» and «Serum iron», a weak direct relationship was established ($p = 0.049$). **Conclusions:** in patients with sleep disorders, a statistically significant relationship was revealed between the main parameters of iron metabolism and indicators of «red» blood, the content of neutrophils and lymphocytes. It was shown for the first time that in patients with sleep disorders, changes in the content of neutrophils and lymphocytes may be associated not only with changes in sleep itself, but also with the state of iron metabolism. The complex relationships of iron metabolism, the function of erythrocytes, neutrophils and lymphocytes in patients with sleep disorders can affect the development of both infectious and non-infectious diseases through the mechanisms of maintaining chronic inflammation, hypoferrinemia, ferroptosis, netosis and other mechanisms.

Keywords: obstructive sleep apnea, chronic insomnia, restless legs syndrome, neutrophils, lymphocytes, immunity.

For citation: Ivaschenko A.A., Kalinkin A.L. Association of iron metabolism with erythrocyte parameters, myeloid and lymphoid cells in patients with sleep disorders. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):68-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-68-77.

Corresponding author: Alexander L. Kalinkin, akalinkin@sleeplab.ru.

Введение

Нарушения сна представляют собой группу гетерогенных патологических состояний, которые часто сочетаются между собой, усиливая негативные влияния как на сам сон, так и на развитие практически любого заболевания. Механизмы, которые влекут за собой развитие различных патологических процессов, ассоциированных с нарушениями сна, связаны с интермиттирующей гипоксией, гипер-, гипоканией, нарушением вегетативного баланса, с увеличением симпатической активности в ночное время, колебаниями внутригрудного давления и рядом других процессов. Однако, по всей видимости, одна из главных функций сна (если не самая главная) — это обеспечение иммунного ответа. Сон и иммунитет связаны двунаправленно. Активация иммунной системы изменяет сон, а сон в свою очередь влияет на врождённую и адаптивную часть защитной системы нашего организма. Стимуляция иммунной системы микробными инфекциями запускает воспалительную реакцию, которая в зависимости от её величины и продолжительности может вызывать увеличение продолжительности и интенсивности сна, а также его нарушение. При отсутствии инфекционного заражения сон, по-видимому, способствует воспалительному гомеостазу за счёт регуляции выработки различных медиаторов воспаления, например, таких как цитокины. Это мнение подтверждается данными о том, что длительный дефицит сна (например, короткая продолжительность сна, нарушения сна) может привести к хроническому системному воспалению и связан с различными заболеваниями, имеющими воспалительный компонент, такими как диабет, атеросклероз и нейродегенерация [1]. При наличии же воспаления, как инфекционного, так и асептического характера, всегда вовлекаются механизмы ответственные за регуляцию обмена железа. Железо является ключевым химическим эле-

ментом, обеспечивающим жизненно важные биохимические реакции в организме человека. Как недостаток, так и избыток железа влияет на развитие многих неинфекционных заболеваний, а функция железа в обеспечении иммунного ответа в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию является главенствующей. Нарушение обмена железа играет существенную роль и в развитии ряда нарушений сна, например, синдрома беспокойных ног [2].

Цель исследования — в связи с этим представляется интересным и важным рассмотреть взаимовлияние нарушений сна, обмена железа и показателей «красной» и «белой» крови.

Эффекты сна и его депривации на содержание нейтрофилов и лимфоцитов рассматривались в нескольких работах, однако преимущественно у здоровых лиц [3–8]. Их взаимосвязь до сих пор остается спорной, к тому же исследований, посвящённых корреляции между нарушениями сна, параметров общего анализа крови, соотношением в различных комбинациях гранулоцитов/моноцитов/лимфоцитов в аспекте обмена железа, практически нет. В настоящее время соотношение нейтрофилов/лимфоцитов рассматривается не только с точки зрения потенциального развития инфекционного процесса, но и в качестве биомаркеров неинфекционных заболеваний, например, как биомаркер фибрилляции предсердий у больных с обструктивным апноэ сна (ОАС) [9]. Исследования соотношения различных компонентов лейкоцитарной формулы становятся трендом в выявлении новых биомаркеров и в развитии самих дыхательных нарушений. Соотношение моноцитов и эозинофилов рассматривается как диагностический биомаркер синдрома «перекреста» (сочетание хронической обструктивной болезни легких и синдрома ОАС) и как предиктор обострения заболевания [10].

Цель исследования: выявление взаимосвязи между основными показателями обмена железа и эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у пациентов с нарушениями сна (ОАС, хронической инсомнией (ХИ), синдромом беспокойных ног (СБН)).

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено в центре медицины сна Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. Первоначально в исследование были включены 156 пациентов с наиболее часто встречающимися видами нарушений сна: синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног. Диагноз нарушений сна устанавливался на основании международной классификации нарушений сна [11]. На данном этапе исследования мы не разделяли пациентов по отдельным видам нарушений сна в связи с тем, что включённые в исследование нарушения сна часто сочетаются и имеют несколько аналогичных патогенетических механизмов негативного воздействия на организм, например, повышенную симпатическую активность в ночное время.

Критерии включения пациентов в исследование:

Пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет.

Жалобы на храп, остановки дыхания во сне, либо трудности с засыпанием, поддержанием сна, ранее пробуждение, либо императивными позывами к движению ногами, возникающими во время отдыха или усиливающиеся в состоянии покоя, возникающие вечером или ночью и исчезающие или уменьшающиеся во время движения. Указанные жалобы могли находиться в любой комбинации.

Результаты полисомнографического исследования.

Результаты общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и биохимического анализа крови показателей обмена железа.

Критерии исключения пациентов из исследования:

Уровень С-реактивного белка > 5 мг/л.

Тяжёлые заболевания сердца, печени, почек или эндокринной системы.

Наличие злокачественных опухолей, заболеваний крови или аутоиммунных заболеваний.

Перенесённые инфекционные заболевания (в том числе вирусная или бактериальная инфекция) в течение месяца до обследования.

Методы обследования включали оценку жалоб больных, оценку клинического состояния и состояния ЛОР-органов, общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровня ферритина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), трансферрина, % насыщения трансферрина железом (НТЖ). Полисомнографическое исследование проводилось на диагностической системе Embla N7000. Данные полисомнографического исследования регистрировались с помощью программного обеспечения RemLogic 4.0.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Статистический анализ проводился с использованием программ MS Excel и StatTech v. 4.0.6.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

После исключения пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л для статистического анализа были использованы данные 118 пациентов, из них 60 мужчин (50,8%) и 58 женщин (49,2%), Me возраста — 47 лет (Q1–Q3: 35–61), Me ИМТ — 25,81 кг/м² (Q1–Q3: 22,72–29,40).

Клинико-демографические данные, виды нарушений сна, показатели анализов крови представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст, Ме	47	35 – 61	118	20	87
ИМТ, Ме	25,81	22,72 – 29,40	107	16,71	43,83
Гемоглобин (г/л), $M \pm SD$	142,92 $\pm$ 11,87	140,11 – 145,72	71	118,00	168,00
Гематокрит (%), $M \pm SD$	42,71 $\pm$ 3,46	41,90 – 43,52	72	35,60	50,50
Эритроциты ($10^{12}/л$), $M \pm SD$	4,74 $\pm$ 0,43	4,64 – 4,84	72	3,79	5,54
MCV (фл), $M \pm SD$	90,33 $\pm$ 5,24	89,10 – 91,56	72	82,00	115,80
RDW (%), $M \pm SD$	12,93 $\pm$ 0,85	12,69 – 13,17	52	11,10	15,30
RDW-SD (фл), Ме	43,20	41,60 – 46,05	23	38,40	66,00
MCH (пг/кл), $M \pm SD$	30,17 $\pm$ 1,31	29,86 – 30,47	72	26,30	33,20
MCHC (г/дл), $M \pm SD$	33,45 $\pm$ 1,37	33,13 – 33,77	73	27,10	37,00
Тромбоциты ($10^9/л$), $M \pm SD$	250,58 $\pm$ 49,70	238,98 – 262,17	73	117,00	377,00
Лейкоциты ($10^9/л$), $M \pm SD$	6,38 $\pm$ 1,56	6,01 – 6,74	73	3,35	11,34
Нейтрофилы общ, %, $M \pm SD$	53,04 $\pm$ 8,89	50,12 – 55,96	38	34,70	75,10
Нейтрофилы сегм, %, $M \pm SD$	51,43 $\pm$ 9,04	47,99 – 54,87	29	31,70	65,00
Лимфоциты, %, Ме	35,20	30,10 – 39,90	69	15,30	57,20
Моноциты, %, $M \pm SD$	8,22 $\pm$ 2,03	7,73 – 8,72	67	4,00	14,10
Эозинофилы, %, $M \pm SD$	2,46 $\pm$ 1,38	2,12 – 2,81	64	0,00	7,30
Базофилы, %, Ме	0,70	0,43 – 0,98	66	0,00	4,00
Нейтрофилы, абс. ($10^9/л$), Ме	3,22	2,50 – 3,99	47	1,64	6,73
Нейтрофилы сегм., абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	3,60 $\pm$ 1,07	3,05 – 4,15	17	1,64	5,33
Лимфоциты, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	2,30 $\pm$ 0,69	2,13 – 2,47	69	0,85	4,68
Моноциты, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	0,52 $\pm$ 0,17	0,48 – 0,56	66	0,20	1,07
Эозинофилы, абс. ($10^9/л$), Ме	0,13	0,08 – 0,21	63	0,00	0,47
Базофилы, абс. ($10^9/л$), $M \pm SD$	0,04 $\pm$ 0,02	0,04 – 0,05	64	0,00	0,10
СОЭ (мм/час), Ме	6,00	3,25 – 11,00	58	1,00	20,00
Ферритин (мкг/л), Ме	88,95	48,75 – 156,68	108	4,00	557,00
ОЖСС (мкмоль/л), Ме	56,85	51,27 – 61,70	96	41,10	115,60
Железо (мкмоль/л), $M \pm SD$	18,64 $\pm$ 7,20	17,31 – 19,98	114	2,56	41,60
ЛЖСС (мкмоль/л), $M \pm SD$	38,78 $\pm$ 13,52	35,89 – 41,66	87	12,20	108,20
Трансферрин (г/л), Ме	2,62	2,34 – 2,80	111	1,84	4,23
%НТЖ, Ме	29,00	20,90 – 38,33	92	3,00	59,30
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме	1,70	1,27 – 2,55	99	0,40	10,70
Т4 свободный (пмоль/л), Ме	13	12 – 15	94	1	23
СРБ (мг/л), Ме	1,00	0,41 – 1,94	118	0,00	5,00
Креатинин (мкмоль/л), Ме	84	71 – 92	69	51	137,8
НbA1c (%), Ме	5,40	5,10 – 5,60	91	4,40	8,80

Таблица 2

Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%
Пол	ж	58	49,2
	м	60	50,8
СОАС	нет	71	60,2
	да	47	39,8
Хроническая инсомния	нет	45	38,1
	да	73	61,9
СБН	нет	96	81,4
	да	22	18,6

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Ферритин» и группы показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Ферритин (мкг/л) – Гемоглобин (г/л)	0,467	Умеренная	< 0,001*
Ферритин (мкг/л) – Гематокрит (%)	0,402	Умеренная	< 0,001*
Ферритин (мкг/л) – Эритроциты (10*12/л)	0,385	Умеренная	0,001*
Ферритин (мкг/л) – MCV (фл)	0,048	Нет связи	0,699
Ферритин (мкг/л) – RDW (%)	-0,428	Умеренная	0,003*
Ферритин (мкг/л) – RDW-SD (фл)	-0,175	Слабая	0,447
Ферритин (мкг/л) – MCH (пг/кл)	0,157	Слабая	0,205
Ферритин (мкг/л) – MCHC (г/дл)	0,097	Нет связи	0,431
Ферритин (мкг/л) – Тромбоциты (10*9/л)	-0,166	Слабая	0,177
Ферритин (мкг/л) – Лейкоциты (10*9/л)	0,079	Нет связи	0,520
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы общ, %	-0,304	Умеренная	0,076
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы сегм, %	-0,264	Слабая	0,166
Ферритин (мкг/л) – Лимфоциты, %	0,289	Слабая	0,020*
Ферритин (мкг/л) – Моноциты, %	0,061	Нет связи	0,630
Ферритин (мкг/л) – Эозинофилы, %	-0,007	Нет связи	0,959
Ферритин (мкг/л) – Базофилы, %	0,138	Слабая	0,279
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы, абс (10*9/л)	-0,160	Слабая	0,299
Ферритин (мкг/л) – Нейтрофилы сегм , абс(10*9/л)	-0,147	Слабая	0,573
Ферритин (мкг/л) – Лимфоциты, абс (10*9/л)	0,308	Умеренная	0,013*
Ферритин (мкг/л) – Моноциты, абс (10*9/л)	0,226	Слабая	0,075
Ферритин (мкг/л) – Эозинофилы, абс (10*9/л)	0,006	Нет связи	0,965
Ферритин (мкг/л) – Базофилы, абс (10*9/л)	0,148	Слабая	0,255
Ферритин (мкг/л) – СОЭ (мм/час)	-0,224	Слабая	0,100

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Нами был проведён корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Ферритин» и показателей общего анализа крови (табл. 3).

При оценке связи показателя «Ферритин» и показателей «Гемоглобин», «Гематокрит (%)», «Эритроциты», «Лимфоциты, абс.» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,013$ соответственно). При оценке связи показателя «RDW (%)» и показателя «Ферритин» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Ферритин» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,02$).

В последующих таблицах представлены только те показатели, которые продемонстрировали статистически значимую связь между данными общего анализа крови и показателями обмена железа.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Сывороточное железо» и показателей общего анализа крови (табл. 4).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,012$ соответственно). При оценке связи

показателя «МСН» и показателя «Сывороточное железо» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p < 0,001$). При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Сывороточное железо» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p = 0,049$).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 5).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ, %» и показателя «ЛЖСС» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p = 0,016$; $p = 0,017$ соответственно). При оценке связи показателей «МСН», «Лимфоциты, %» и показателя «ЛЖСС» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p = 0,003$; $p = 0,02$ соответственно).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Трансферрин (г/л)» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 6).

При оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость показателя «Лимфоциты, %» от показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» описывается уравнением парной линейной регрессии:

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Сывороточное железо (мкмоль/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Железо (мкмоль/л) – RDW (%) (r_{xy})	-0,410	Умеренная	0,003*
Железо (мкмоль/л) – МСН (пг/кл) (r_{xy})	0,399	Умеренная	< 0,001*
Железо (мкмоль/л) – Нейтрофилы общ, % (r_{xy})	-0,407	Умеренная	0,012*
Железо (мкмоль/л) – Лимфоциты, % (r_{xy})	0,245	Слабая	0,049*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ЛЖСС (мкмоль/л) – RDW (%) ρ	0,418	Умеренная	0,016*
ЛЖСС (мкмоль/л) – МСН (пг/кл) ρ	-0,427	Умеренная	0,003*
ЛЖСС (мкмоль/л) – Нейтрофилы общ, % ρ	0,440	Умеренная	0,017*
ЛЖСС (мкмоль/л) – Лимфоциты, % ρ	-0,321	Умеренная	0,030*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

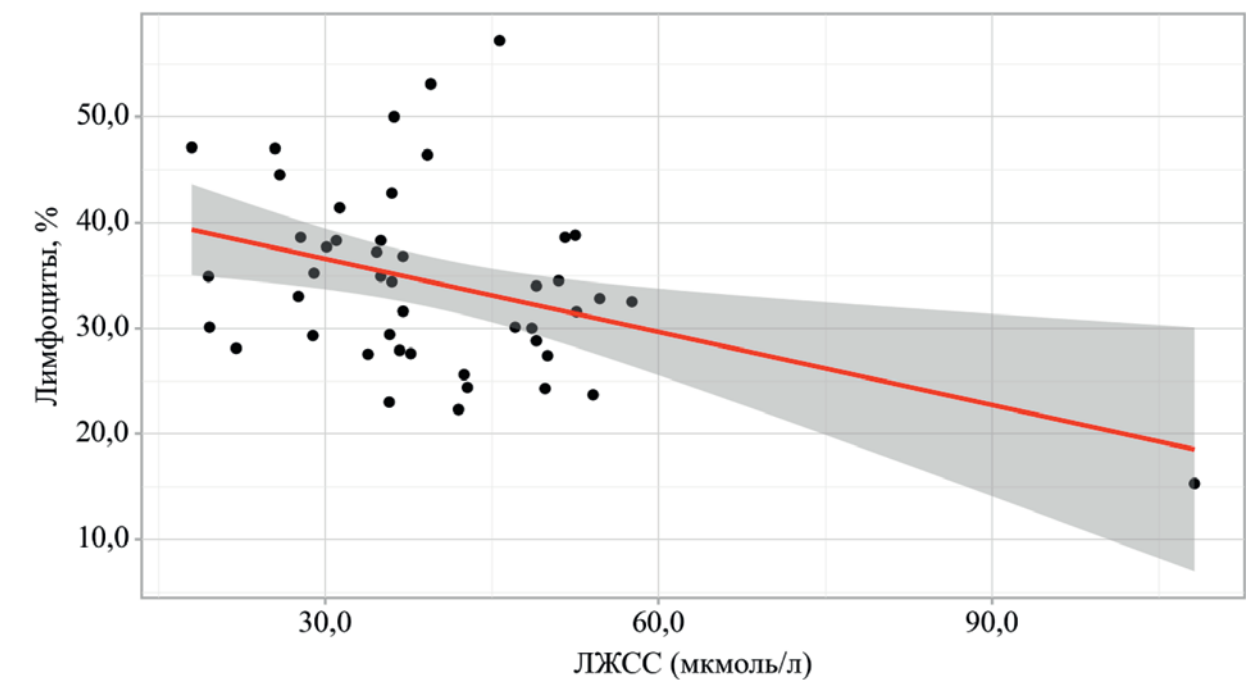


Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Лимфоциты, %» от показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)».

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Трансферрин (г/л)» и показателей общего анализа крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Трансферрин (г/л) – MCV (фл)ρ	-0,347	Умеренная	0,004*
Трансферрин (г/л) – RDW (%)ρ	0,294	Слабая	0,040*
Трансферрин (г/л) – MCH (пг/кл)ρ	-0,381	Умеренная	0,001*
Трансферрин (г/л) – Нейтрофилы общ., %ρ	0,361	Умеренная	0,028*
Трансферрин (г/л) – Лимфоциты, %ρ	-0,270	Слабая	0,030*
Трансферрин (г/л) – Нейтрофилы, абс. (10*9/л)ρ	0,386	Умеренная	0,009*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «%НТЖ» и показателей общего анализа крови

	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
%НТЖ – RDW (%) (r_{xy})	-0,351	Умеренная	0,026*
%НТЖ – MCH (пг/кл) (r_{xy})	0,548	Заметная	< 0,001*
%НТЖ – Нейтрофилы общ., % (r_{xy})	-0,401	Умеренная	0,028*
%НТЖ – Нейтрофилы, абс. (10*9/л)ρ	-0,418	Умеренная	0,010*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

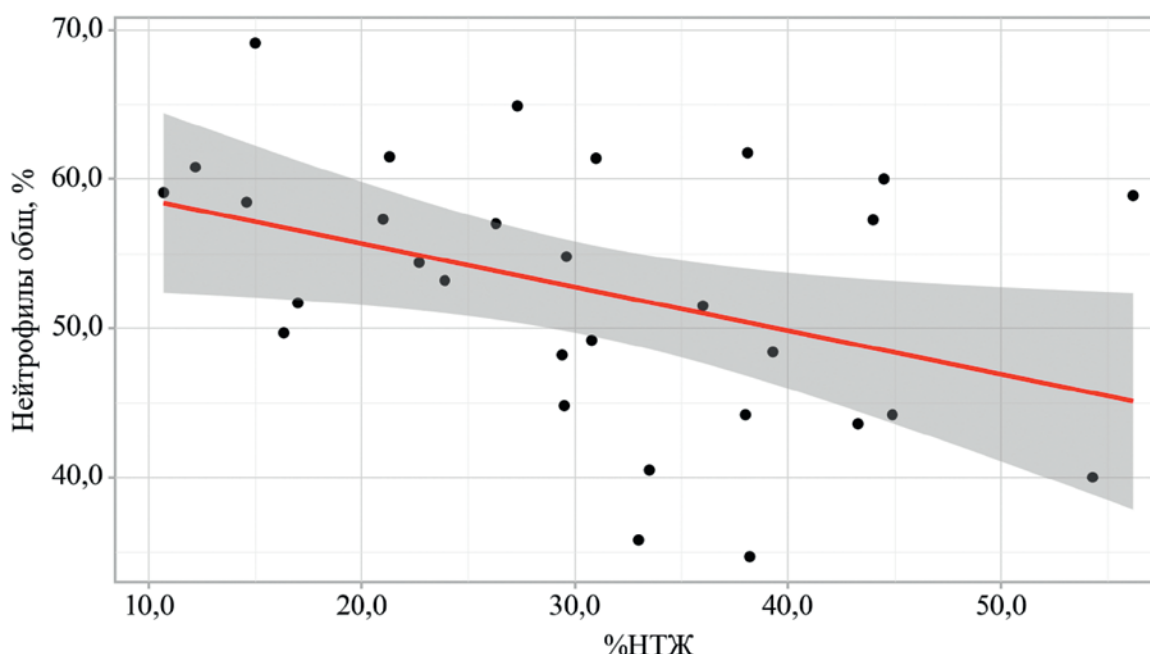


Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Нейтрофилы общ., %» от показателя «%НТЖ».

При оценке связи показателей «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателей «Трансферрин» была установлена умеренной тесноты прямая связь ($p=0,028$; $p=0,009$ соответственно). При оценке связи показателей «MCV», «МСН» и показателя «Трансферрин (г/л)» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p=0,004$; $p=0,001$). При оценке связи показателя «RDW» и показателя «Трансферрин» была установлена слабой тесноты прямая связь ($p=0,04$), а при оценке связи показателя «Лимфоциты, %» и показателя «Трансферрин» была установлена слабой тесноты обратная связь ($p=0,03$).

Нами был проведён корреляционный анализ взаимосвязи показателя «%НТЖ» и показателей «Общий анализ крови» (табл. 7).

При оценке связи показателей «RDW (%)», «Нейтрофилы общ., %», «Нейтрофилы, абс.» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь ($p=0,026$; $p=0,028$; $p=0,01$ соответственно). При оценке связи показателя «МСН» и показателя «%НТЖ» была установлена заметной тесноты прямая связь ($p<0,001$).

При оценке связи показателя «Нейтрофилы общ., %» и показателя «%НТЖ» была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость показателя «Нейтрофилы общ., %» от показателя «%НТЖ» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Нейтрофилы общ., \%}} = -0,292 \times X_{\text{\%НТЖ}} + 61,526$$

При увеличении показателя «%НТЖ» на 1 следует ожидать уменьшение показателя «Нейтрофилы общ., %» на 0,292. Полученная модель объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии показателя «Нейтрофилы общ., %» (рис. 2).

$$Y_{\text{Лимфоциты, \%}} = -0,231 \times X_{\text{ЛЖСС (мкмоль/л)}} + 43,478$$

При увеличении показателя «ЛЖСС (мкмоль/л)» на 1 следует ожидать уменьшение показателя «Лимфоциты, %» на 0,231. Полученная модель объясняет 15,3% наблюдаемой дисперсии показателя «Лимфоциты, %» (рис. 1).

Обсуждение

Высокая распространённость дефицита железа в РФ, особенно у женщин, является значимой проблемой системы здравоохранения [12]. Не меньшую проблему составляет и широкая распространённость различных видов нарушений сна как во всем мире, так и в РФ [13]. Высокая распространённость в популяции и нарушений сна, и дефицита железа предполагает их высокую сочетаемость. В данной работе исследуется взаимосвязь между параметрами обмена железа и эритроцитарными показателями, значениями лейкоцитарной формулы у больных с наиболее распространёнными видами нарушений сна.

Результаты нашего исследования показывают, что из всех показателей обмена железа, только ферритин продемонстрировал наличие статистически значимой положительной связи

с показателями гемоглобина и количеством эритроцитов, хотя с учётом огромной потребности в формировании 200 миллиардов эритроцитов, требующих два квадриллиона атомов железа ежедневно [14], было бы естественно предположить, что и другие параметры обмена железа должны были продемонстрировать наличие связи. Вероятное объяснение этому факту: ферритин отражает общий пул железа в организме, а другие анализируемые показатели больше отражают различные звенья транспортировки железа и его доступности, которые в меньшей степени могут повлиять на общее содержание гемоглобина и эритроцитов. Более «чувствительным» параметром из эритроцитарных показателей к изменению показателей обмена железа оказался RDW (%), характеризующий степень разброса эритроцитов по объёму, то есть степень анизоцитоза. RDW (%) продемонстрировал связь с 3 из 5 показателей обмена железа. Ещё большую связь с показателями обмена железа продемонстрировал MCH, отражающий среднее содержание гемоглобина в эритроците. Связь отмечена у 4 из 5 показателей.

Однако предметом нашего исследования преимущественно была оценка взаимосвязи между параметрами обмена железа и содержанием различных видов лейкоцитов. И здесь продемонстрирована статистически значимая связь практически между всеми показателями обмена железа и содержанием нейтрофилов, а также лимфоцитов. Данный факт может свидетельствовать о том, что иммунный ответ у больных с нарушениями сна может зависеть как от самих нарушений сна, так и от особенностей обмена железа, что подтверждается данными L. Nie et al., которые выявили связь частоты различных видов инфекций с наличием хронической инсомнии [15].

Потребность в железе различных видов лейкоцитов еще малоизучена. Считается, что предшественники нейтрофилов имеют более высокие базовые потребности в железе, чем предшественники моноцитов, а ограничение в доступности железа не нарушает клеточный цикл предшественников моноцитов [16]. В нашем исследовании мы также не обнаружили связи между содержанием моноцитов и параметрами обмена железа.

На доступность железа и его спрос влияют гипоксия, воспаление и инфекция, а также генетический или пищевой дефицит железа и реакция на аномальный эритропоэз. Все эти факторы в той или иной степени присутствуют и при

нарушениях сна. Например, системное воспаление, оцениваемое с помощью индексов NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (соотношение тромбоциты/лимфоциты), MLR (соотношение моноциты/лимфоциты), системный воспалительный индекс (SII) (— тромбоциты x нейтрофилы/лимфоциты) статистически достоверно выше у больных с ИБС в сочетании с СОАС по сравнению с лицами с ИБС без СОАС [17], что может оказывать воздействие на метаболизм железа, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, которая является патогенетической сущностью обструктивного апноэ сна.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы анализировали данные пациентов с различными нарушениями сна в их различной комбинации, но, с другой стороны, это больше отражает реальную клиническую практику. В дальнейших исследованиях мы планируем сравнить параметры обмена железа у больных с «изолированными» нарушениями сна. Во-вторых, в выборку исследования входили пациенты разных возрастных групп, и несмотря на то, что большинство факторов, влияющих на иммунную систему, были исключены из дизайна исследования, мы не исключили хронические заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и гиперлипидемия, которые могут повлиять на окончательные результаты.

Таким образом, у больных с нарушениями сна параметры, характеризующие обмен железа, имеют связь не только с показателями «красной» крови, но и с содержанием нейтрофилов и лимфоцитов. Впервые показано, что у пациентов с нарушениями сна изменение содержания нейтрофилов и лимфоцитов может быть связано не только с изменениями самого сна, но и с состоянием обмена железа. Комплексные взаимоотношения обмена железа, функции эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у больных с нарушениями сна могут оказывать воздействие как на развитие инфекционных, так и неинфекционных заболеваний через механизмы хронического воспаления, гипоперемии, ферроптоза, нетоза и ряда других механизмов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325-1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
- Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):80. DOI: 10.1038/s41572-021-00311-z
- Ackermann K, Revell VL, Lao O, Rombouts EJ, Skene DJ, Kayser M. Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. *Sleep*. 2012;35(7):933-940. DOI: 10.5665/sleep.1954
- Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997;158(9):4454-4464. PMID: 9127011.
- Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohé D, et al. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1467-1470. DOI: 10.2147/vhrm.s3934
- Ingram LA, Simpson RJ, Malone E, Florida-James GD. Sleep disruption and its effect on lymphocyte redeployment following an acute bout of exercise. *Brain Behav Immun*. 2015;47:100-108. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.018
- Lasselin J, Rehman JU, Åkerstedt T, Lekander M, Axelsson J. Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun*. 2015;47:93-9. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.10.004
- Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun*. 2012;18(1):44-54. DOI: 10.1177/1753425910385962
- Yu B, Wei J, Zhao J, Fan H, Zhang W, Li X, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential biomarker for the occurrence of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea: A BIOMARKER OF AF IN OSA PATIENTS. *Sleep Med*. 2023;110:259-267. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.08.004
- Ali A, Abdelhafiz AS, Saleh MM, Salem H, Rakha MA, Ezzat S. Monocyte to eosinophil ratio as a diagnostic biomarker for overlap syndrome and predictor of disease exacerbation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023;37:3946320231216321. DOI: 10.1177/03946320231216321
- American Academy of Sleep Medicine, ed. International classification of sleep disorders. 3. Ed. 2014.
- Стуклов Н.И., Ковальчук М.С., Гуркина А.А., Кислый Н.Д. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста. *Клиническая медицина*. 2023;101(6):308-314. Stuklov N.I., Kovalchuk M.S., Gurkina A.A., Kislyy N.D. Epidemiology of iron deficiency in Russia: serum ferritin values depending on sex and age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(6):308-314. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314
- Калинкин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(4):43-48. Kalinkin A.L. Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(4):43-48. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48
- Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034
- Nie L, Pan XL, Zhang XB, Zhang S, Rao JX, Su ZF. Research on the correlation of immunity in patients with chronic insomnia. *Front Psychiatry*. 2022;13:1034405. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1034405
- Frost JN, Wideman SK, Preston AE, Teh MR, Ai Z, Wang L, et al. Plasma iron controls neutrophil production and function. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabq5384. DOI: 10.1126/sciadv.abq5384
- Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И., Шепель Р.Н., Пonomarenko Т.Н., Иншакова К.Ю., и др. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3705. Osipova O.A., Gosteva E.V., Zhernakova N.I., Shepel R.V., Ponomarenko T.N., Inshakova K.Yu., et al. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3705. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3705

Информация об авторах

Иващенко Анна Андреевна, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2725-1570>, annaiv2002@mail.ru.

Калинкин Александр Леонидович, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, руководитель центра медицины сна, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Information about the authors

Anna A. Ivaschenko, Student of the Fundamental Medicine Faculty of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2725-1570>, annaiv2002@mail.ru.

Alexander L. Kalinkin, leading researcher of the Department of Age-Related Diseases, Head of the Sleep Medicine Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Получено / Received: 20.01.2024

Принято к печати / Accepted: 05.02.2024

ВЛИЯНИЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Л.Н. Елисеева¹, Н.Ю. Тихомирова¹, О.И. Ждамарова¹, С.В. Карташова^{1,2}, И.Г. Малхасян^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: оценка влияния эндопротезирования коленного сустава на функцию почек у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. **Материалы и методы:** на 1-м этапе обследованы 308 человек, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), остеоартритом коленного сустава III стадии (ОА КС), сахарным диабетом 2 типа (СД). ГБ встречалась у 308 человек, СД — у 66 человек, а ОА КС — у 216 человек. В зависимости от наличия ОА КС были выделены группы наблюдения и сравнения. Внутри каждой группы выделены подгруппы по наличию СД: подгруппа 1 (n=170) — ОА КС+ГБ, подгруппа 2 (n=46) — ОА КС+ГБ+СД, подгруппа 3 (n=72) — ГБ, подгруппа 4 (n=20) — ГБ+СД. На 2-м этапе проведена оценка динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭП КС) в 1 и 2 подгруппах и на фоне антигипертензивной терапии в 3 и 4 подгруппах. **Результаты:** на 1-м этапе установлено, что доля лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² достоверно выше в подгруппе 1 (ОА КС+ГБ) по сравнению с подгруппой 3 пациентов с ГБ, не имеющих суставной патологии (40,6% vs. 12,5%, p<0,01). Наличие СД у пациентов с ГБ достоверно влияло и на фильтрационную функцию почек, что отражено в повышении уровня креатинина сыворотки крови в 4-й подгруппе (ГБ+СД) на 20,02% и снижении СКФ на 15,35%. На фоне проведенного ТЭП в группе с ГБ у 64,06% отмечено стабильное значение СКФ или её нарастание, а в подгруппе ГБ+СД после ТЭП КС 72,41% пациентов имело прирост или стабильное состояние фильтрационной способности почек. При этом за этот же период наблюдения в группе сравнения (у пациентов с ГБ без коморбидных состояний) только в 39,13% случаев имелись стабильные значения СКФ, в 60,87% фиксировалось снижение СКФ. При этом динамика значений СКФ проявилась в увеличении показателя на 11,19% у пациентов 5-й подгруппы (ТЭП КС + ГБ) и на 12,47% в группе описанного вмешательства на коленных суставах при сочетании ГБ и СД. У пациентов с контролируемой гипертонической болезнью СКФ снизилась на 6,6%. **Заключение:** эндопротезирование коленного сустава у пациентов с ГБ и СД 2 типа позволяет замедлить темпы снижения СКФ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гонартроз, сахарный диабет 2 типа, функция почек.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Ждамарова О.И., Карташова С.В., Малхасян И.Г. Влияние эндопротезирования коленного сустава на функцию почек у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):78-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-78-85.

Контактное лицо: Людмила Николаевна Елисеева, Yeliseyeva@mail.ru.

THE EFFECT OF KNEE REPLACEMENT ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.N. Elisyeva¹, N.Yu. Tikhomirova¹, O.I. Zhdamarova¹, S.V. Kartashova^{1,2}, I.G. Malkhasyan^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia

Objective: to evaluate the effect of knee replacement on kidney function in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods:** at stage 1, 308 people suffering from hypertension (GB), stage III osteoarthritis of the knee joint (OA CS), type 2 diabetes mellitus (DM) were examined. GB occurred in 308 people, DM — in 66 people, and OA CS — in 216 people. Depending on the presence of OA CS, observation and comparison groups were identified. Within each group, subgroups are distinguished by the presence of SD: subgroup 1 (n=170) — OA CS +GB, subgroup 2 (n=46) — OA CS+GB+SD, subgroup 3 (n=72) — GB, subgroup 4 (n=20) — GB+SD. At stage 2, the dynamics of GFR after total knee arthroplasty (TEP CS) in subgroups 1 and 2 and against the background of AGT therapy in subgroups 3 and 4 were evaluated.

Results: at the 1st stage, it was found that the proportion of people with GFR 60 ml/min/1.73 m² was significantly higher in subgroup 1 (OA CS+GB) compared with subgroup 3 of patients with GB without joint pathology (40.6% vs. 12.5%, p0.01). The presence of DM in patients with GB significantly affected renal filtration function, which is reflected in an increase in serum creatinine levels in subgroup 4 (GB+DM) by 20.02% and a decrease in GFR by 15.35%. Against the background of the performed TEP in the group with GB, 64.06% had a stable GFR value or its increase, and in the subgroup of GB+ DM after TEP, 72.41% of patients had an increase or stable state of renal filtration capacity. At the same time, during the same follow-up period in the comparison group (in patients with GB without comorbid conditions), only 39.13% of cases had stable GFR values, and a decrease in GFR was recorded in 60.87%. At the same time, the dynamics of GFR values manifested itself in an increase of 11.19% in patients of subgroup 5 (TEP CS + GB) and by 12.47% in the group of the described knee joint intervention with a combination of GB and DM. In patients with controlled hypertension, GFR decreased by 6.6%. **Conclusion:** knee replacement in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus can slow down the rate of GFR reduction.

Keywords: hypertension, gonarthrosis, type 2 diabetes mellitus, kidney function.

For citation: Eliseyeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Zhdamarova O.I., Kartashova S.V., Malkhasyan I.G. The effect of knee replacement on renal function in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2024;5(1):78-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-78-85.

Corresponding author: Eliseyeva,.

Введение

С учетом клинических наблюдений и статистического анализа среди пациентов среднего и пожилого возраста [1] наиболее распространенными заболеваниями, ограничивающими продолжительность и качество жизни, могут быть названы гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2 типа и дегенеративные заболевания суставов, в частности остеоартрит (ОА) [2,3]. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2020г., во всем мире ГБ страдали 1,13 млрд человек, СД 2 типа диагностирован у 422 млн человек, а дегенеративные заболевания (в частности остеоартрит коленных суставов) регистрируют от 2,0 до 42,4% населения только при учёте клинических критериев. В последние годы большое внимание уделяется изучению особенностей взаимовлияния коморбидных состояний на жизненно важные функции. Наиболее часто в указанном аспекте рассматриваются проблемы повышения сердечно-сосудистого риска при сочетании ГБ и СД, меньше внимания уделяется коморбидным состояниям, включающим дегенеративные заболевания (в частности патологию коленных суставов). Вместе с тем, остеоартрит коленных суставов (ОА КС) сопровождается развитием состояний, которые могут рассматриваться в качестве факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (ограничение объёма двигательной активности, социальная изоляция, потеря трудоспособности, развитие депрессии, потребность в применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с отрицательным влиянием на сердечно-сосудистые риски в виде прогрессирования ГБ, сердечной недостаточности). Значительно реже обсуждаются вопросы прогрессирования нарушений фильтрационной функции почек, при том что известны повреждающие влияния как ГБ, так и СД [4,5,6,7]. И ещё меньше изучены вопросы нарушения фильтрационной функции почек при сочетан-

ных ситуациях ГБ+СД, СД+ОА, ГБ+ОА. Особый интерес указанные вопросы вызывают в связи с доступностью высокотехнологичных методов коррекции суставной патологии в виде тотального эндопротезирования суставов. Поэтому областью нашего интереса стало исследование возможности влияния оперативного вмешательства на функцию почек у пациентов с коморбидными состояниями, включающими ГБ, СД, ОА КС.

По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 гг. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [8]. В недавно проведённом эпидемиологическом исследовании было показано, что в России гонартрозом (или) коксартрозом страдает 13% населения старше 18 лет [9]. По современным представлениям, гонартроз развивается в результате взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов, приводящих к клеточному стрессу и деградации экстрацеллюлярного матрикса. При гонартрозе в сыворотке крови и синовиальной жидкости отмечается небольшое повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 [9,10]. Гипертоническая болезнь и остеоартрит имеют много общих predisposing факторов, а, развившись у одного пациента, они усугубляют течение друг друга, замыкая порочный круг отрицательного взаимовлияния [11,12]. Ещё одной из актуальных проблем современной медицины в настоящее время является СД, что обусловлено его высокой распространённостью среди трудоспособного населения. Неоспоримо и отрицательное социально-экономическое значение этого заболевания. Развитие хронических осложнений СД существенно увеличивает раннюю инвалидизацию и смертность больных [13]. Наибольшая опасность связана с развитием ССО у данных пациентов.

Единственным радикальным способом лечения ОА коленных суставов (восстановления функ-

ции и устранения болевого синдрома) является хирургическое высокотехнологичное пособие в виде тотального эндопротезирования сустава. В большинстве случаев операция помогает вернуть пациента к активной жизни [10], но вопрос о возможном влиянии этой операции на функцию почек и сердечно-сосудистую систему недостаточно изучен, особенно в коморбидных ситуациях.

Цель исследования — оценка влияния эндопротезирования коленного сустава на функцию почек у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Работа выполнена по плану наблюдательного когортного клинического исследования. Разрешение на его проведение было утверждено на заседании Независимого (локального) этического комитета ФГБОУ ВО «КубГМУ». Все пациенты, включённые в исследование, подписали согласие на участие в нём. Дизайн исследования включал 2 этапа. На 1-м этапе обследованы 308 человек (87,3% женщин). Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 49–77 лет, страдающие ГБ 1–2 стадии (контролируемой), остеоартритом коленного сустава III стадии (ОА КС), компенсированным СД 2 типа (целевой уровень гликированного гемоглобина <7%), подписавшие информированное согласие на динамическое наблюдение. В исследование не включались больные с симптоматической артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, пороками сердца, урологической патологией, хроническими заболеваниями в стадии обострения, онкологическими заболеваниями, остеоартритом коленного сустава I–II стадии, декомпенсированным СД. В соответствии с имеющейся патологией

все пациенты разделены 4 подгруппы: подгруппа 1 (170 человек) имела сочетание ОАКС+ГБ, подгруппа 2 (46 пациентов) включала пациентов с наличием ОАКС+ГБ+СД, подгруппа 3 — из 72 больных, страдающих только ГБ, подгруппа 4 — из 20 пациентов с сочетанием ГБ и СД.

Всем обследованным проведено антропометрическое исследование с вычислением индекса массы тела (ИМТ), исследование морфометрических показателей сердца методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) с определением конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР), конечно-диастолического объёма (КДО), его индекса (иКДО), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), его индекса (иММЛЖ), объёма левого предсердия (ОЛП), его индекса (иОЛП), а также исследование сыровоточного креатинина и расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

2-й этап включал оценку изменений СКФ в динамическом наблюдении в процессе лечения. Проводился среди пациентов группы наблюдения после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭП КС) за период $19,39 \pm 9,36$ мес. с расчётом $dСКФ/мес./мл/мин./1,73 м^2/мес.$ ((разница между СКФ1 и СКФ2)/длительность наблюдения в месяцах), где СКФ 1 — значения СКФ в начале наблюдения, СКФ 2 — в динамике). Группу наблюдения сформировали подгруппа 5 ($n=64$) — ТЭП КС+ГБ и подгруппа 6 ($n=29$) — ТЭП КС+ГБ+СД. Группа сравнения сформирована из пациентов с ГБ ($n=23$), получающих адекватную стандартную антигипертензивную терапию (АГТ), которая не менялась на протяжении наблюдения. Лечение сахарного диабета также не менялось в процессе наблюдения, так как включались в наблюдение только пациенты с компенсированным СД, выполняющие врачебные рекомендации.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета лицен-

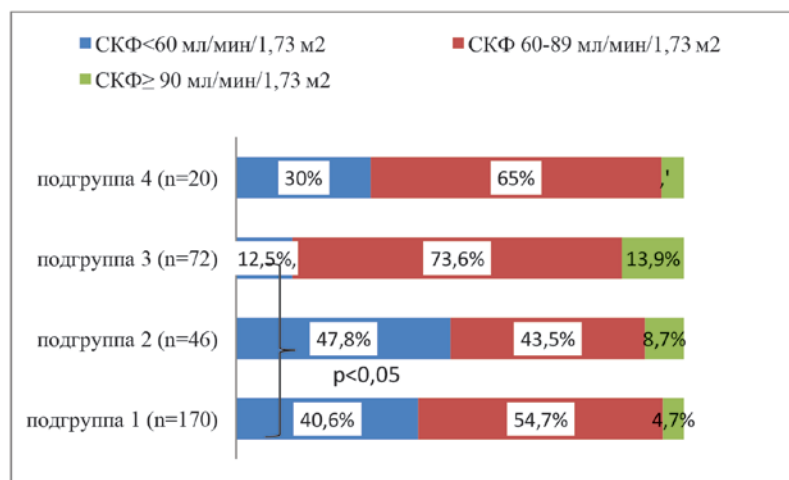


Рисунок 1. Спектр нарушений СКФ у наблюдаемых пациентов в зависимости от наличия коморбидных состояний.

зионных статистических программ STATISTICA 6.0 (StatsoftInc., USA). Данные обрабатывали методами вариационной статистики. Количественные данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения ($\pm$ SD), качественные — в виде %. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. С учётом того, что распределение данных не отличалось от нормального, для их сравнения количественных признаков использовали Т-критерий Стьюдента, для сравнения качественных данных использовали критерий «Хи-квадрат». Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров у обследованных пациентов приведена в табл. 1. Анализ полученных нами данных на первом этапе обследования показал ожидаемое (достоверное) увеличение массы тела у пациентов, страдающих ГБ на фоне присоединения патологии коленных суставов ($32,8 \pm 4,15$ vs. $28,89 \pm 4,99$, $p = 1,95E-08$). Отчасти именно этим можно объяснить большие значения иКДО ($58,34 \pm 9,5$ vs. $54,7 \pm 8,4$, $p = 0,002$) иММЛЖ ($120 \pm 32,66$ vs. $106,03 \pm 29,95$, $p = 0,0008$) в подгруппе ГБ с ОА КС. Достоверные различия касались и значений сывороточного креатинина с

более низкой СКФ в подгруппе ГБ, обременённой ОА КС (соответственно $63,04 \pm 13,34$ vs. $75,67 \pm 12,6$, $p = 4,96E-11$ для СКФ и $91,04 \pm 17,76$ vs. $79,86 \pm 13,94$, $p = 2,38E-07$ для значений креатинина). При этом объём и индекс левого предсердия существенно в 1-й (ОА КС+ГБ) и 3-й подгруппах (ГБ) не различались. Объёмные и индексированные значения левого предсердия достоверно различались в подгруппах 2 и 4 (соответственно ОА КС+ГБ+СД и ГБ+СД), что можно объяснить только возможностью выполнения больших нагрузок пациентами 4-й подгруппы (без ОА КС) и реализацией начальных проявлений ХСН, что отражается и в больших значениях в этой группе КДР и КДО, хотя эти сдвиги были недостоверными (табл. 1). Анализ изучаемых показателей в подгруппах сравнения позволил установить, что сочетание ГБ и СД 2 типа сопровождается достоверным ухудшением значений всех морфометрических параметров сердца. Так, иКДО и иММЛЖ в подгруппе ГБ и СД превышали аналогичные показатели у пациентов с ГБ соответственно на 16,6% и 27%, а иОЛП в 4-й подгруппе (ГБ+СД) превышал значения 3-й подгруппы (ГБ) на 26,3%, при этом индексированные показатели массы тела у них были идентичными. Наличие СД у пациентов с ГБ достоверно влияло и на фильтрационную функцию почек, что отражено в повышении уровня креатинина сыворотки крови в 4-й подгруппе (ГБ+СД) на 20,02% и снижении СКФ на 15,35%.

Таблица 1

Клиническая характеристика и показатели Эхо-КГ у пациентов групп наблюдения и сравнения

Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Подгруппа 1 (n=170) ОАКС+ГБ	Подгруппа 2 (n=46) ОАКС+ГБ+СД	Подгруппа 3 (n=72) ГБ	Подгруппа 4 (n=20) ГБ и СД
Возраст, лет	59,9 $\pm$ 4,2	60,43 $\pm$ 3,7	59,2 $\pm$ 6,27	66,1 $\pm$ 5,8 ^П
ИМТ, кг/м ²	32,8 $\pm$ 4,15	32,9 $\pm$ 3,85	28,89 $\pm$ 4,99 [®]	31,68 $\pm$ 5,7
КДР, мм	48,43 $\pm$ 3,45	49,5 $\pm$ 4,04	46,73 $\pm$ 4 [®]	50,38 $\pm$ 3,44 [®]
КДО, мл	111,78 $\pm$ 18,5	117,75 $\pm$ 21,76*	103,17 $\pm$ 20,6 [®]	122,267 $\pm$ 18,5 [®]
иКДО мл/м2	58,34 $\pm$ 9,5	61,2 $\pm$ 10,5*	54,7 $\pm$ 8,4 [®]	62,7 $\pm$ 12,59 [®]
ММЛЖ, г	230,1 $\pm$ 63,73	253,06 $\pm$ 60,46*	200,7 $\pm$ 65,25 [®]	263,1 $\pm$ 42,8 [®]
и ММЛЖ, г/м2	120 $\pm$ 32,66	131,6 $\pm$ 30,7*	106,03 $\pm$ 29,95 [®]	134,55 $\pm$ 30,7 [®]
ОЛП, мл	39,77 $\pm$ 9,2	43,25 $\pm$ 8,4*	39,14 $\pm$ 11,9	51,3 $\pm$ 12,1 ^{®П}
иОЛП мл/м2	20,73 $\pm$ 4,75	22,5 $\pm$ 4,4*	20,65 $\pm$ 5,4	26,07 $\pm$ 5,9 ^{®П}
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	63,04 $\pm$ 13,34	63,6 $\pm$ 16,86	75,67 $\pm$ 12,6 [®]	65,6 $\pm$ 18,37 [®]
Креатинин, мкмоль/л	91,04 $\pm$ 17,76	92,3 $\pm$ 23,04	79,86 $\pm$ 13,94 [®]	99,85 $\pm$ 35,58 [®]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объём левого желудочка, иКДО — индекс конечно-диастолический объёма, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОЛП — объём левого предсердия, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации; $p < 0,05$; * — при сравнении подгруппы 1 и 2, [®] — при сравнении подгруппы 1 и 3, [®] — при сравнении подгруппы 3 и 4, ^П — при сравнении подгруппы 2 и 4.

Таблица 2

Динамика СКФ в подгруппах после эндопротезирования коленного сустава

Показатели	Группа наблюдения Динамика СКФ после ТЭП КС		Группа сравнения ди- намика СКФ (n=23) ГБ (n=23)
	Подгруппа 5 n=64 ТЭП КС+ГБ	Подгруппа 6 n=29 ТЭПКС+ГБ+СД	
Возраст, лет	58,67±3,89	59,8±3,7	59,78±6,55
ИМТ, кг/м ²	32,7±3,88	33,2±3,5	30,3±5,55*§
Креатинин 1, мкмоль/л	90,03±14,77	87,5±22,8	86,27±26,9
Креатинин 2, мкмоль/л	82,3±15,6	78,15±19,3	92,03±30,15§
СКФ 1, мл/мин./1,73 м ²	63,08±11,27	66,7±13,2	76,48±16,07*§
СКФ 2, мл/мин./1,73 м ²	70,14±16,3	75,02±15,45	71,43±18,64
d СКФ/мес, мл/мин./1,73 м ² /мес.	0,38±0,9	0,15±0,9	-0,23±0,83*§
Длительность наблюдения, мес.	20,65±13,6	23,3±3,3	14,24±11,18§
dСКФ/мес < 0 мл/мин./1,73 м ² /мес.	35,94%	27,59%	60,87%*§
dСКФ/мес ≥ 0 мл/мин./1,73 м ² /мес.	64,06%	72,41%	39,13%*§

Примечание: креатинин 1 — исходная величина креатинина, креатинин 2 — величина креатинина в динамике, СКФ 1 — исходное значение СКФ, СКФ 2 — значение СКФ в динамике, dСКФ/мес, мл/мин./1,73 м²/мес. — изменение СКФ за месяц, dСКФ/мес < 0 мл/мин./1,73 м²/мес. — снижение СКФ в расчете на 1 месяц при динамическом наблюдении, dСКФ/мес ≥ 0 мл/мин./1,73 м²/мес. — стабилизация или улучшение СКФ в расчете на 1 месяц при динамическом наблюдении; p < 0,05, * — при сравнении подгруппы 5 и группы сравнения; § — при сравнении подгруппы 6 и группы сравнения.

На рисунке 1 указана доля лиц в подгруппах в зависимости от величины СКФ. Доля лиц с СКФ < 60 мл/мин./1,73 м² достоверно выше в подгруппе 1 (ОА КС+ГБ) по сравнению с подгруппой 3 пациентов с ГБ не имеющих суставной патологии (40,6% vs. 12,5%, p < 0,01).

Интересные, на наш взгляд, данные получены при анализе показателей, характеризующих фильтрационную функцию почек, после выполнения оперативного лечения патологии коленного сустава с его тотальным протезированием.

В таблице 2 представлена динамика СКФ в подгруппах после эндопротезирования коленного сустава. Длительность наблюдения за пациентами после протезирования коленных суставов составила 19,39±9,36 мес., и, так как в реальной клинической практике пациентов не удаётся увидеть (или обследовать) через строго определённые промежутки времени, для объективизации оценки СКФ в динамике мы приняли изучение среднемесячного изменения этого показателя. Сохранение или прирост значений СКФ в расчёте на 1 месяц обозначали как dСКФ/мес ≥ 0 мл/мин./1,73 м²/мес., а снижение этого показателя обозначено как dСКФ/мес < 0 мл/мин./1,73 м²/мес. Неожиданным для нас стал факт более частого повышения СКФ в группе пациентов с коморбидными состояниями. Так, в группе ТЭП КС+ГБ у 64,06% отмечено стабильное значение СКФ или её нарастание, а в подгруппе ГБ+СД после ТЭП КС 72,41% пациентов имело прирост или стабильное состояние

фильтрационной способности почек. При этом за этот же период наблюдения в группе сравнения (у пациентов с ГБ без коморбидных состояний) только в 39,13% случаев имелись стабильные значения СКФ, в 60,87% фиксировалось снижение СКФ, и, хотя эти сдвиги математически были достаточно малыми (-0,23±0,83 мл/мин./1,73 м²/мес.), они достоверно отличались от значений пациентов с ГБ+ТЭП КС и ГБ+ТЭП КС+СД (соответственно 0,38±0,9 и 0,15±0,9 мл/мин./1,73 м²/мес.). Интересно, что в целом за время наблюдения за пациентами после ТЭП в группах вмешательства значения креатинина сыворотки крови снизилось на 8,5% (подгруппа 5) и на 10,7% (подгруппа 6), тогда как у пациентов с ГБ без суставной патологии и без оперативного вмешательства уровень креатинина вырос на 6,68%. При этом динамика значений СКФ проявилась в увеличении показателя на 11,19% у пациентов 5-й подгруппы (ТЭП КС+ГБ) и на 12,47% — в группе описанного вмешательства на коленных суставах при сочетании ГБ и СД. У пациентов с контролируемой гипертонической болезнью СКФ снизилась на 6,6%.

Понимая условные ограничения данного исследования по объёму анализируемых выборок после оперативного вмешательства и невозможность в данной работе объяснить причины выявленных сдвигов, мы хотели бы обратить внимание медицинской общественности на возможность поддержания или (в некоторых случаях) даже улучшения фильтраци-

онной функции почек после коррекции поздних стадий дегенеративных изменений суставов с применением высокотехнологичных хирургических методик. Мы полагаем, что перспективным в выявлении причин описанных изменений будет анализ изменения объёма двигательной активности, снижения болевых ощущений и, соответственно, потребности в применении анальгетиков. Сочетание ОА и ГБ в различных странах, по данным исследований, варьируется от 30 до 80% случаев [14]. Эти заболевания имеют схожие факторы риска. Факторами риска развития ГБ при ОА являются нарушения массы тела (избыточная масса тела/ожирение), гиподинамия, возрастная ассоциация [15,16]. По мнению специалистов, основным механизмом развития ГБ при ОА является гиподинамия, обусловленная нарушением подвижности крупных суставов (тазобедренные, коленные). Гиподинамия приводит к нарушениям липидного обмена, снижению толерантности миокарда к физической нагрузке, уменьшению эластичности сосудов, что в свою очередь провоцирует повышение артериального давления (АД) [11]. Хроническое воспаление при ОА влияет не только на повреждение перихондральных тканей, но и эндотелия всех сосудов, что в современном понимании эндотелиальной дисфункции объясняет включение сосудистого компонента в реализацию механизмов формирования АГ [12].

Развитие болевого синдрома, особенно при поздних стадиях ОА, наряду с ограничением объёма двигательной активности, катехоламинового дистресса, требует применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [17,18,19]. Постоянный приём НПВП приводит к электролитным сдвигам, усилению вазоконстрикции с повышением чувствительности к сосудосуживающим воздействиям, отрицательно влияет на функцию почек [20]. Метаанализ 51 рандомизированного клинического исследования продемонстрировал значимую ассоциацию между приёмом НПВП и частотой развития декомпенсации, имеющейся АГ [21].

Обсуждение

С этой позиции возможно объяснить выявленные в нашем исследовании достоверно большие значения ИКДО, иММЛЖ, доли лиц с СКФ <60 мл/мин./1,73 м², сывороточного креатинина и меньшие — СКФ в группе пациентов с ОА КС+ГБ по сравнению с пациентами с ГБ.

Повышение уровня сывороточного креатинина и снижение СКФ у пациентов с ГБ+СД по сравнению с пациентами с ГБ можно объяснить «двойным» негативным влиянием фактора повышенного артериального давления (АД) и гипергликемии на функцию почек. В то же время после выполнения корригирующей операции с тотальным эндопротезированием КС у пациентов с ГБ и СД отмечено увеличение доли лиц со стабильным или даже нарастающими значениями СКФ (d СКФ/мес. ≥ 0 мл/мин./1,73 м²/мес.) в 1,6 раза (у лиц с ГБ+ТЭП КС) и в 1,8 раза (у лиц с ТЭП КС+ГБ+СД) по сравнению с пациентами имеющими ГБ на фоне стандартной АГТ. Это свидетельствует об обратимости нарушения функции почек и замедлении снижения СКФ в указанных группах пациентов, что может быть связано с расширением двигательной активности и снижением потребности в приеме НПВС. Однако данное объяснение ещё требует подтверждения.

Выводы

Эндопротезирование коленного сустава позволяет снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа за счёт сохранения функции почек и повышения физической активности пациентов.

Нарушения фильтрационной функции почек при гонартрозе могут быть частично обратимыми за счёт уменьшения боли, снижения потребности в НПВС, повышения физической активности и возможно других факторов, что требует продолжения исследований в данном направлении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46.
Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
2. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, Yelin EH, Hunter DJ, Messier SP, et al. Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1743-1750.
DOI: 10.1002/acr.22897

3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221
5. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31(7):883-891. Erratum in: *Eur Heart J*. 2010;31(13):1662. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546
6. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):634-647. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70102-0
7. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):60-65. Shestakova M.V., Koshel L.V., Vagodin V.A., Dedov I.I. Risk factors of diabetic nephropathy progression in patients with a long history of diabetic mellitus as shown by a retrospective analysis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(5):60-65. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9242511 EDN: HUGPNX
8. Sun X, Zhen X, Hu X, Li Y, Gu S, Gu Y, et al. Osteoarthritis in the Middle-Aged and Elderly in China: Prevalence and Influencing Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4701. DOI: 10.3390/ijerph16234701
9. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160-167. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479
10. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. Klinicheskie rekomendatsii. Gonartroz. 2021. (In Russ.)
11. Pengpid S, Peltzer K. Multimorbidity in Chronic Conditions: Public Primary Care Patients in Four Greater Mekong Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):1019. DOI: 10.3390/ijerph14091019
12. Пасиешвили Л.М. Остеоартроз и артериальная гипертензия: механизмы реализации сочетанного течения. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. 2011;21(938):71-75. Pasiyeshvili L.M. Osteoarthritis and high blood pressure: mechanisms for realization of the combined course. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya Meditsina*. 2011;21(938):71-75. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21423689 EDN: SAVEMJ
13. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423-430. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9
14. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Koletsos N, Gavrilaki E, Galanopoulou V, et al. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *J Hum Hypertens*. 2021;35(5):419-427. DOI: 10.1038/s41371-020-0348-y
15. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(35):9332-9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114
16. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2660. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2660. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2660
17. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
18. Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM, Dennison EM, Rizzoli R, Reginster JY. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):111-117. DOI: 10.1007/s40520-017-0861-1
19. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Luisa Brandi M, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster JY. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3-11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
20. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022
21. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005;46(3):500-7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70

Информация об авторах

Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВПО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>, yeliseyeva@mail.ru.

Тихомирова Надежда Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>, tihomirovum@rambler.ru.

Ждамарова Ольга Ильинична, к.м.н., старший лаборант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>, zhdamarova01@mail.ru.

Карташова Светлана Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, врач-терапевт ортопедического отделения ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8383-5032>, malyvinasv@mail.ru.

Малхасян Ирма Гагиковна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, врач-ревматолог ревматологического отделения №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5961-3184>, irma-malkhasyan@mail.ru.

Information about authors

Lyudmila N. Eliseyeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Faculty Therapy, of Federal State Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>, yeliseyeva@mail.ru.

Nadezhda Y. Tikhomirova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of faculty therapy, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>, tihomirovum@rambler.ru.

Olga I. Zhdamarova, candidate of medical sciences, senior laboratory worker of the department of faculty therapy, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>, zhdamarova01@mail.ru.

Svetlana V. Kartashova, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, therapist of the orthopedic department of the State Budgetary Institution "Research Institute-KKB No. 1 named after. prof. S.V. Ochapovsky" Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8383-5032>, malyvinasv@mail.ru.

Irma G. Malkhasyan, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia, rheumatologist of the Rheumatology Department No. 1 of the Scientific Research Institute-KKB No.1 named after Prof. S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5961-3184>, irma-malkhasyan@mail.ru.

Получено / Received: 02.02.2024

Принято к печати / Accepted: 15.02.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-86-89

ОСТРЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АШВАГАНДЫ

А.Т. Маринчук¹, А.С. Харьков¹, О.Е. Коломацкая¹, М.А. Кашина²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Лекарственное поражение печени становится одним из важных заболеваний печени и диагностической проблемой для врачей-терапевтов и гастроэнтерологов. Описан клинический случай предполагаемого повреждения печени, вызванного ашвагандой. Заболевание проявилось через 2 месяца после начала приема ашваганды по 1 г в сутки и протекало с холестатической и цитолитической формами повреждения печени, желтухой и кожным зудом. Проводимая терапия привела к улучшению общего состояния пациента, однако желтуха имела тенденцию к затяжному течению. Рекомендовано избегать повторного приёма биологически активной добавки (Ашваганда).

Ключевые слова: ашваганда, травяные и пищевые добавки, острый токсический гепатит, лекарственное повреждение печени

Для цитирования: Маринчук А.Т., Харьков А.С., Кашина М.С., Коломацкая О.Е. Острый токсический гепатит, вызванный употреблением ашваганды. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2024;5(1):86-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-86-89.

Автор, ответственный за переписку: Коломацкая Ольга Евгеньевна, okolomackaya@mail.ru.

ACUTE TOXIC HEPATITIS CAUSED BY ASHWAGANDHA CONSUMPTION

A.T. Marinchuk¹, A.S. Khar'kov¹, O.E. Kolomatskaya¹, M.A. Kashina²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Drug-induced liver damage is becoming one of the important liver diseases and a diagnostic problem for general practitioners and gastroenterologists. A case report of suspected liver damage caused by ashwagandha is described. The disease appeared 2 months after starting to take ashwagandha 1 g per day and occurred with cholestatic and cytolytic forms of liver damage, jaundice and skin itching. The therapy led to an improvement in the patient's general condition, but the jaundice tended to be protracted. It is recommended to avoid repeated use of dietary supplement (Ashwagandha).

Keywords: ashwagandha, herbal and nutritional supplements, acute toxic hepatitis, drug-induced liver damage.

For citation: Marinchuk A.T., Kharkov A.S., Kashina M.S., Kolomatskaya O.E. Acute toxic hepatitis caused by ashwagandha consumption. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2024;5(1):86-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-86-89.

Corresponding author: Olga E. Kolomatskaya, okolomackaya@mail.ru.

Введение

Лекарственные средства растительного происхождения используются с давних времен для профилактики и лечения болезней, а также для улучшения психического благополучия человека. В последние годы применение трав и пищевых добавок растёт во всем мире. В то же время всё чаще в литературе встречаются описания случаев поражения печени, вызванные приёмом средств растительного происхождения. По данным зарубежных проспективных исследований, доля случаев лекарственного поражения печени (ЛПП), вызванных биологически актив-

ными добавками (БАД), увеличилась с 7% до 20% за последние 20 лет [1]. Особую популярность как в развитых, так и в развивающихся странах набирают пищевые добавки, произведенные в Китае и Индии. *Withania somnifera* известна в индийской аюрведической медицине как зимняя вишня, индийский женьшень или под санскритским названием «Ашвагандха», что означает «лошадиные силы», и широко используется на протяжении более 3000 лет для снятия стресса и беспокойства, улучшения сна, увеличения мышечной массы и силы, улучшения сексуальной функции как у мужчин, так и у женщин, для улучшения памяти и как «усилитель иммуните-

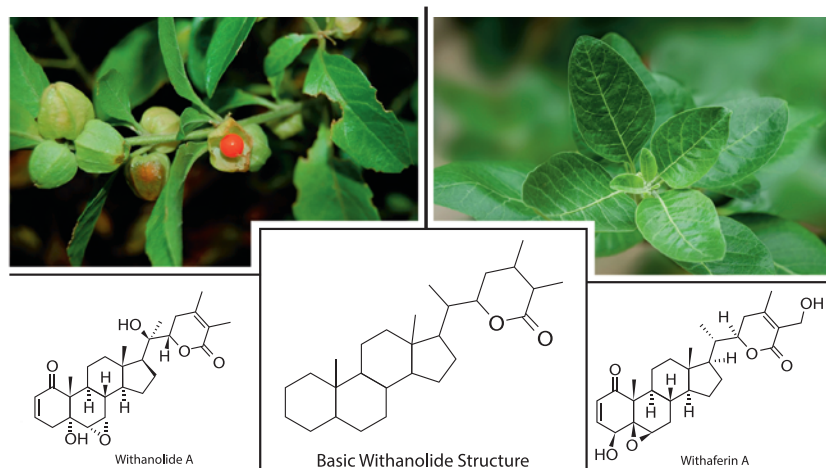


Рисунок 1. *Withania somnifera* — основные биологически активные соединения витанолиды и их химическая структура.

та». Тем не менее, для вышеупомянутых показаний не существует убедительных доказательств строгих, хорошо спланированных исследований.

Ашваганда – это растительное средство, получаемое из экстрактов корней *Withania somnifera*, низкорослого вечнозеленого кустарника, произрастающего в Индии и Юго-Восточной Азии (рис. 1).

Ашваганда возникла в Северной Африке, но широко распространена в Ираке, Пакистане, северной Индии и Китае. В настоящее время также интенсивно выращивается фермерами на юге Индии. Встречается в сухих, почти засушливых, скалистых местах, вдоль дорог, в кустарниковых саваннах и полупустынях. Несмотря на значительный лечебный потенциал, производство ашваганды ограничено из-за недостаточного количества высокоурожайных видов, подходящих для различных агроклиматических условий. На сегодняшний день в литературе описано более 12 алкалоидов и 35 витанолидов из корней, плодов, листьев и надземных частей растения, которые были очищены, идентифицированы и охарактеризованы [2]. Экстракты ашваганды эффективны изолированно друг от друга. Однако следует понимать, что отдельные элементы могут оказывать синергический эффект при применении в сочетании с другими растительными или синтетическими препаратами. Важно также учитывать, что эффекты химических составляющих пищевых добавок универсальны для всех болезненных состояний, в то время как одно и то же состояние может быть вызвано разными механизмами.

Вместе с тем в последнее время появились сообщения о нескольких случаях клинически выраженного повреждения печени у пациентов, принимающих коммерческие растительные продукты, которые маркированы, как содержа-

щие ашваганду [3–5]. Желтуха имела тенденцию к затяжному течению, но разрешалась без летальных исходов.

Описание клинического случая

В настоящей статье авторами представлено описание реального случая острого токсического гепатита, вызванного употреблением ашваганды. Больной К., 23 года, поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» 12.09.2023 г. с жалобами на желтушность склер и кожных покровов, мучительный кожный зуд, снижение массы тела на 15 кг за последние 2 месяца, общую слабость.

Из анамнеза известно, что клинические проявления заболевания отмечены пациентом 27.07.2023 г., когда появился кожный зуд. Со слов больного, в течение двух месяцев (с июня 2023 г.) принимал БАД (Ашваганда) 1 раз в сутки. 16 августа 2023 г. отметил желтушное окрашивание кожных покровов и склер и был направлен в инфекционное отделение ГБУ РО ЦГБ г. Батайска. Инфекционная этиология заболевания была исключена, и пациент был переведён в гастроэнтерологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» для дообследования и коррекции терапии.

Данные анамнеза жизни пациента диагностического интереса не представляли. Пациент рос и развивался в соответствии возрастом. Наследственность неотягощена. Данных о туберкулёзе, венерических заболеваниях, вирусном гепатите в анамнезе не обнаружено. Вредных привычек у пациента не выявлено (со слов пациента, не курит, алкоголь не употребляет). Эпидемиологический и аллергологический анамнез

благоприятный. Травм и операций не было. Гемотрансфузии не проводились.

При поступлении общее состояние больного оценивалось как состояние средней тяжести. Больной выше среднего роста, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост – 185 см, вес – 100 кг, индекс массы тела – 29,2 кг/м². Сознание ясное. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые иктеричны.

Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания не было выявлено. Данные исследования органов пищеварения: язык влажный, обложен белым налетом. Живот правильной формы, слегка увеличен за счёт развития подкожной жировой клетчатки, активно участвует в акте дыхания всеми отделами, при пальпации мягкий, слегка болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, поверхность её гладкая, консистенция мягкая, болезненная. Селезёнка не пальпируется. Стул один раз в сутки, оформленный, без патологических примесей, обесцвеченный.

При оценке лабораторных данных были выявлены следующие изменения:

- в общем анализе крови: ускорение СОЭ – до 36 мм/ч, содержание гемоглобина – 120 г/л, эритроцитов – $4,12 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – $4,77 \times 10^9/л$, тромбоцитов – $319,0 \times 10^9/л$;

- в общем анализе мочи: удельный вес – 1016, лейкоциты – 6–9 в поле зрения, определяется билирубин, цвет мочи тёмно-янтарный;

- в биохимическом анализе крови: резкое увеличение общего билирубина – до 413,2 мкм/л, прямого – 276,0 мкм/л, повышение активности АЛТ – 154 Ед/л, АСТ – 130 Ед/л, щелочной фосфатазы – 520 Ед/л, уреазный тест на *H. Pylori* отрицательный;

- антитела IgG к микросомам печени и почек, растворимому антигену печени не выявлены;

- креатинин – 91,6 мкм/л, амилаза – 70 Ед/л, γ -ГТП – 28 Ед/л, глюкоза – 4,62 мм/л, холестерин – 2,85 мм/л, железо сыворотки крови – 21,9 мм/л, альбумин – 36 г/л, СБ – 2,6 мг/л; калий – 3,27 мм/л, натрий – 139,5 мм/л;

- ревматоидный фактор – 2,1 г/л, альфафетопротеин – 4,5 нг/мл;

- коагулограмма: АЧТВ – 25,6 сек., МНО – 0,87;
- в копрограмме обращало на себя внимание отсутствие стеркобилина.

- По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) – гепатоспленомегалия. Диффузные изменения поджелудочной железы. Согласно результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) ОБП также определялись КТ-признаки гепатоспленомегалии. Выполнена ЭФГДС. Выявлена недостаточность кардии. Слизистая нижней трети пищевода несколько отёчная, умерен-

но гиперемирована. В антральном отделе желудка выявлена гиперемия и множественные эрозии. Гиперемия слизистой оболочки дуоденума. Флюорограмма органов грудной клетки без патологии.

На основании жалоб больного, данных анамнеза, а также результатов исследований, представленных выше, был установлен диагноз: «Основное заболевание: острый токсический гепатит, возможно вызванный приемом ашваганды, с холестатическим синдромом высокой степени активности, цитолитическим синдромом минимальной степени активности. Сопутствующие заболевания: Гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь. Недостаточность кардии. Дистальный пептический рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит с эрозиями в антральном отделе. Дуоденит».

Пациенту проведено лечение, направленное на купирование основных синдромов, нормализацию лабораторных показателей, гастро- и гепатопротекцию: омепразол 20 мг × 2 раза в день за 30 мин. до еды; панкреатин 25000 ЕД 3 раза в день во время еды; фамотидин 20 мг 2 раза в день в/в струйно; адеметионин 200 мг растворить в 200 мл физ. раствора в/в капельно 1 раз в сутки; ремаксол 400,0 в/в капельно 1 раз в сутки через день; урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) 250 мг 3 раза в сутки; лактулоза 30 мл на ночь.

На фоне проведенной терапии лабораторные показатели улучшились: содержание общего билирубина снизилось до 183 мкм/л, прямого билирубина – до 91,7 мкм/л, активность щелочной фосфатазы – до 167 Ед/л, АЛТ – 70 Ед/л, АСТ – до 76 Ед/л. Однако функциональные пробы печени не достигли нормальных величин, что свидетельствует о затяжном течении заболевания.

Больной выписан 25.09.2023 г. на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии: уменьшилась выраженность холестатического, цитолитического и интоксикационного синдромов, кожного зуда, купирован абдоминальный синдром.

Выводы

Данный случай иллюстрирует гепатотоксический потенциал ашваганды. Повреждение печени проявилось через 2 месяца после начала приёма ашваганды и протекало с холестатической и цитолитической формами повреждения, желтухой и кожным зудом. Желтуха имела тенденцию к затяжному течению. Пациенту рекомендовано избегать повторного приема БАД (Ашваганда).

Вместе с тем нельзя исключить возможность неправильной маркировки и фальсификации ге-

патотоксичными растительными продуктами, что является проблемой в коммерческих многокомпонентных пищевых добавках.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Björnsson HK, Björnsson ES, Avula B, Khan IA, Jonasson JG, Ghabril M, Hayashi PH, Navarro V. Ashwagandha-induced liver injury: A case series from Iceland and the US Drug-Induced Liver Injury Network. *Liver Int.* 2020;40(4):825-829. DOI: 10.1111/liv.14393
2. Malík M, Tlustoš P. Nootropic Herbs, Shrubs, and Trees as Potential Cognitive Enhancers. *Plants (Basel)*. 2023;12(6):1364. DOI: 10.3390/plants12061364
3. Tóth M, Benedek AE, Longerich T, Seitz HK. Ashwagandha-induced acute liver injury: A case report. *Clin Case Rep.* 2023;11(3):e7078. DOI: 10.1002/ccr3.7078
4. Philips CA, Valsan A, Theruvath AH, Ravindran R, Oommen TT, Rajesh S, et al. Ashwagandha-induced liver injury-A case series from India and literature review. *Hepatol Commun.* 2023;7(10):e0270. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000270
5. Lubarska M, Hałasiński P, Hryhorowicz S, Mahadea DS, Łykowska-Szuber L, Eder P, et al. Liver Dangers of Herbal Products: A Case Report of Ashwagandha-Induced Liver Injury. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):3921. DOI: 10.3390/ijerph20053921

Информация об авторах

Маринчук Александр Тимофеевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Харьков Александр Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Коломацкая Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2888-3194> okolomackaya@mail.ru.

Кашина Марина Александровна — гастроэнтеролог, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Alexander T. Marinchuk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander S. Kharkov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Olga E. Kolomatskaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2888-3194> okolomackaya@mail.ru.

Marina A. Kashina — gastroenterologist, Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 03.02.2024

Принято к печати / Accepted: 14.02.2024

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА-ЧЕСТЕРА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

А.А. Мацуга¹, И.А. Абоян¹, Г.П. Нистратов¹, В.В. Черноусов¹, С.И. Лемешко¹, В.Ю. Кацяев²,
О.В. Нистратова², Е.В. Бурнашева³, Ю.В. Шатохин³, И.В. Снежко³, Е.В. Рябикина³, Е.В. Дегтерева³,
А.Н.Зельцер³, С.В. Морданов³

¹ГБУ «КДЦ Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «ПАБ», Ростов-на-Дону, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Как известно, орфанные заболевания, к которым относятся гистиоцитозы, в том числе болезнь Эрдегейма–Честера (БЭЧ), протекают под маской других заболеваний, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Наличие у пациентов с неустановленным диагнозом разнообразных симптомов (снижение массы тела, лихорадка, ознобы, ночная потливость, недомогание, одышка, жажда, полиурия, боли в мышцах и суставах, в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей, в пояснице или животе вследствие поражения почек и/или забрюшинного фиброза; экзофтальм; сыпь, ксантомы; частые инфекционные заболевания; нистагм, атаксия, дизартрия) требует настойчивости врачей в отношении БЭЧ. Разнообразие симптоматики обусловлено вовлечением многих органов и систем (орбит, почек, кожи, головного мозга, в том числе гипофиза; лёгких; сердца; сосудов; трубчатых костей), что требует проведения тщательного обследования, включая морфологическую верификацию патологического процесса. При гистологическом исследовании биоптатов для БЭЧ характерны гистиоцитарные инфильтраты (так называемый «пенистый гистиоцитоз») с признаками воспаления и присутствием гигантских клеток Туюна; при иммуногистохимическом выявляется положительное окрашивание этих гигантских клеток на CD68 — антиген и фактор XIIIa. При остеосцинтиграфии выявляется выраженная симметричная аккумуляция радиофармпрепарата в поражённых костях, при рентгенографии в местах оссалгий — значимый симметричный билатеральный остеосклероз надкостницы, по данным КТ — «волосатые» почки, «обложенная» аорта как следствие инфильтрации гистиоцитами. Выявляемая в половине случаев мутация гена BRAF V-600E в сочетании с одним или несколькими клинико-морфологическими признаками позволяет поставить правильный диагноз. Достаточно сложной является терапия этого заболевания ввиду отсутствия многоцентровых международных клинических исследований, обусловленного редкой встречаемостью этой патологии. Тем не менее в настоящее время проводятся клинические исследования по применению препаратов различных групп в лечении БЭЧ. Несомненно, что в связи с редкостью заболевания и малой информированностью врачей, большой интерес представляет собственный клинический опыт ведения таких пациентов.

Ключевые слова: болезнь Эрдегейма–Честера, гистиоцитоз, двусторонний экзофтальм, низкодозная КТ костей скелета, симметричный билатеральный остеосклероз надкостницы, фиброз периренального пространства, клетки с обильной пенистой цитоплазмой, интерферонотерапия, траметиниб.

Для цитирования: Мацуга А.А., Абоян И.А., Нистратов Г.П., Черноусов В.В., Лемешко С.И., Кацяев В.Ю., Нистратова О.В., Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В., Зельцер А.Н., Морданов С.В. Клиническое наблюдение болезни Эрдегейма–Честера: трудности диагностики, возможности терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):90-98. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-90-98.

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

CLINICAL OBSERVATION OF ERDHEIM-CHESTER DISEASE: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, TREATMENT OPTIONS

A.A. Matsuga¹, I.A. Aboyan¹, G.P.Nistratov¹, V.V.Chernousov¹, S.I. Lemeshko¹, V.Yu. Katsiyaev²,
O.V. Nistratova², E.V. Burnasheva³, Yu.V. Shatokhin³, I.V. Snezhko³, E.V. Ryabikina³, E.V. Degtereva³,
S.V. Mordanov³, A.N. Zeltser³

¹Clinical and Diagnostic Center “Health”, Rostov-on-Don, Russia

²Pathological-anatomical bureau, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

As is known, orphan diseases, which include histiocytosis, including Erdheim-Chester disease (ECD), occur under the guise of other diseases, which complicates timely diagnosis and treatment. The presence of various symptoms in patients with an unspecified diagnosis (weight loss, fever, chills, night sweats, malaise, shortness of breath, thirst, polyuria; pain in the muscles and joints, in the long tubular bones of the upper and lower extremities, in the lower back or abdomen due to kidney damage and/or retroperitoneal fibrosis; exophthalmos; rash, xanthomas; frequent infectious diseases; nystagmus, ataxia, dysarthria) requires doctors to be wary of BEC. The variety of symptoms is due to the involvement of many organs and systems (orbits, kidneys, skin, brain, including the pituitary gland; lungs; heart; blood vessels; tubular bones), which requires a thorough examination, including morphological verification of the pathological process. Histological examination of biopsy specimens for BEC is characterized by histiocytic infiltrates (so-called "foamy histiocytosis") with signs of inflammation and the presence of Touton giant cells; Immunohistochemistry reveals positive staining of these giant cells for CD68 antigen and factor XIIIa. Bone scintigraphy reveals a pronounced symmetrical accumulation of radiopharmaceuticals in the affected bones; with radiography in places of ossalgia significant symmetrical bilateral osteosclerosis of the periosteum; according to CT data - "hairy" kidneys, "lined" aorta as a result of infiltration with histiocytes. The BRAF V-600E gene mutation, detected in half of the cases, in combination with one or more clinical and morphological signs allows a correct diagnosis to be made. The treatment of this disease is quite complex due to the lack of multicenter international clinical studies due to the rare occurrence of this pathology. However, clinical studies are currently being conducted on the use of drugs of various groups in the treatment of BEC. There is no doubt that due to the rarity of the disease and the low awareness of doctors, our own clinical experience in managing such patients is of great interest.

Keywords: Erdheim-Chester disease, histiocytosis, bilateral exophthalmos, low-dose CT scan of skeletal bones, symmetrical bilateral osteosclerosis of the periosteum, fibrosis of the perirenal space, cells with abundant foamy cytoplasm, interferon therapy, trametinib.

For citation: Matsuga A.A., Aboyan I.A., Nistratov G.P., Chernousov V.V., Lemeshko S.I., Katsiyaev V.Yu., Nistratova O.V., Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Degtereva E.V., Mordanov S.V., Zeltser A.N. Clinical observation of Erdheim–Chester disease: diagnostic difficulties, treatment options. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):90-98. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-90-98.

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Введение

В клинической практике нередко диагностируются сложные пациенты, у которых имеются один или несколько из перечисленных симптомов, таких как снижение массы тела, лихорадка, ознобы, ночная потливость, недомогание, одышка, жажда, полиурия, боли в мышцах и суставах, в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей, в пояснице или животе вследствие поражения почек и/или забрюшинного фиброза, экзофтальм, сыпь, ксантомы, частые инфекционные заболевания, нистагм, атаксия, дизартрия. При отсутствии диагноза они должны настораживать клиницистов в отношении такого редкого заболевания, как болезнь Эрджейма-Честера (БЭЧ) [1,2].

В 1930 г. австрийским патологом Якобом Эрджеймом (Jakob Erdheim) и его учеником Вильямом Честером (William Chester) впервые были описаны два случая БЭЧ. В 1972 г. третий случай заболевания был описан Рональдом Яффе и обозначен им как болезнь Эрджейма-Честера (БЭЧ) [1,2]. В последующем было показано, что в патогенезе основным компонентом заболевания является хроническое неконтролируемое воспаление с высокой активностью моноклеарных фагоцитов, включая макрофаги и дендритные клетки, которые находятся в тканях. Чрезмерная пролиферация гистиоцитов приводит к поражению органов и развитию так называемых

гистиоцитозов [3]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БЭЧ — это гистиоцитарное клональное заболевание, которое отнесено в рубрику «Опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток». В настоящее время заболевание не классифицируется как злокачественный процесс или иммунное расстройство [1,2].

Болезнь чаще встречается у мужчин, дебютирует в среднем возрасте (от 40 до 60 лет), редко отмечается в детском возрасте.

В мировой медицинской литературе описано чуть более 750 случаев БЭЧ, но точная частота возникновения заболевания неизвестна. Считается, что болезнь просто не всегда диагностирована или диагностирована неверно, вследствие чего могут пройти месяцы, даже годы после появления первых симптомов БЭЧ до его верификации [1,2].

Симптомы и течение заболевания в основном зависят от вовлечения в процесс органов риска: головного мозга, сердца, почек, печени, аорты. Неблагоприятный прогноз течения заболевания отмечен при поражении ЦНС и сердца. Поражение костей часто протекает длительно бессимптомно. Достаточно часто встречаются поражение орбит (в 25% случаев при двустороннем поражении периорбитальной клетчатки происходит развитие экзофтальма и ксантелазм, иногда развивается нарушение зрения (снижение остроты и диплопия)), почек (скопление гистиоцитарных масс в паранефральной клетчатке),

головного мозга (в том числе гипофиза, что часто ассоциировано с развитием несахарного диабета примерно у 30% пациентов), лёгких, кожи, сердца [1,2].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) проявляется разнообразными симптомами: психическими, когнитивными, пирамидными, мозжечковыми. Чаще встречаются когнитивные расстройства без поражения вещества головного мозга (по данным МРТ), отмечается диффузное, бигемисферное уменьшение толщины коры и подкоркового серого вещества [1,2].

При поражении почек часто отмечается скопление гистиоцитарных клеточных масс в перинефральной клетчатке. Описаны случаи изолированного поражения переднего средостения в виде солидной опухоли без признаков поражения других органов и систем, хилезного асцита (скопление лимфы в брюшной полости), изолированного поражения печени, мышц, лёгких [1,2,3].

Основные диагностические критерии болезни Эрдгейма-Честера [1,2,3] представлены в таблице 1.

Окончательный диагноз обычно основывается на трёх составляющих: клинические симптомы, результаты биопсии и радионуклидного сканирования скелета. Согласно Американской ассоциации гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America), допускается постановка диагноза БЭЧ на основании данных остеосцинтиграфии при невозможности получить гистологическое подтверждение [2].

Более чем у половины пациентов с БЭЧ в биоптатах поражённых тканей находят мутацию гена *BRAFV600E*, что ассоциируется с высоким риском поражения критических органов таких, как почки, мочеточники, артериальные сосуды брюшной полости и коронарные артерии [4].

С какими заболеваниями проводится дифференциальная диагностика БЭЧ?

Это заболевание иногда ошибочно принимается за гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоцитарную саркому с низкой пролиферацией, меланому и др. Поражения орбит псевдотуморозного характера могут встречаться при болезни Грейвса, лимфомах, гранулематозе Вегенера, болезни Шегрена, гистиоцитозе из клеток Лангерганса, ретробульбарном фиброзе, поражение почек — при болезни Розаи-Дорфмана, иммуноглобулин G4-ассоциированных заболеваниях (IgG4-АБ) — при идиопатическом ретроперитонеальном фиброзе (болезни Ормонда), поражение ЦНС — при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, несахарном диабете различного генеза. [1,2,5]. Для дифференциальной диагностики между этими заболеваниями необходима биопсия с последующими морфологическим и молекулярно-генетическим исследованиями.

Таблица 1

Основные диагностические критерии болезни Эрдгейма-Честера

Вид исследования	Характеристика
Гистологическое	Наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и гигантских клеток Тутьона, возможно проведение биопсии ксантелазм.
Иммуногистохимическое	Положительное окрашивание клеток на CD68 и XIIIa.
Остеосцинтиграфическое	Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в поражённых длинных трубчатых костях нижних и верхних конечностей, что соответствует остеометаболическим нарушениям неутонченного генеза.
Рентгенографические	Выраженный симметричный билатеральный остеосклероз надкостницы.
КТ почек	«Волосатые» почки (“hairy” kidney) — скопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке.
КТ аорты	«Обложенная аорта» — (“coated” aorta) утолщение стенок аорты за счёт накопления в них гистиоцитов (Serratrice J.,2000) [2].
ПЭТ /КТ	По мнению D. Sabino и соавт., по сравнению возможностей ПЭТ, совмещённой с КТ (ПЭТ/КТ), с 18FФДГ и 18FNaF при БЭЧ исследование с глюкозой лучше использовать для оценки эффективности терапии и навигации с целью биопсии, а с фторидом — для оценки поражения костей [2].
Однофотонная эмиссионная КТ, совмещённая с КТ (ОФЭКТ/КТ)	Хронический продуктивный характер поражения с высокой остеометаболической активностью.

Каковы возможности терапии при БЭЧ?

Применение ранее стероидов, цитотоксических препаратов, лучевой терапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении БЭЧ показало низкую клиническую эффективность этих методов по контролю заболевания: прекращение лечения приводило к его прогрессии [1,2].

С 2005 г в лечении используется интерферон-альфа (IFN- α). Многочисленные работы показали его эффективность в первой линии терапии, и в настоящее время применяется как интерферон-альфа (IFN- α), так и пегилированный IFN- α . Лечение проводится в течение длительного времени как стационарно, так и амбулаторно. Было показано, что эта терапия существенно снижает риск смерти у пациентов с неблагоприятным прогнозом БЭЧ [1,2,6,7].

В лечении БЭЧ используются также ингибиторы интерлейкинов, в частности рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина 1-анакинра. В сравнении эффективности лечения БЭЧ анакинрой, инфликсимабом и этанерцептом 63 пациентов с БЭЧ с 1998 г., по данным клиники Майо (Рочестер, США), анакинра продемонстрировала более высокую эффективность. По мнению авторов, анакинра — это препарат выбора варианта лечения у пациентов, которые не являются кандидатами на иную таргетную или химиотерапию, а также терапию ИФН α и в случаях без поражения ЦНС. Отмечены случаи успешной терапии анакинрой пациента с БЭЧ с крайне тяжёлым перикардитом, тампонадой сердца и сердечной недостаточностью, 2 пациентов — с поражением головного мозга. Имеются указания на успешное применения инфликсимаба (моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к фактору некроза опухоли- α) при лечении 2 пациентов с БЭЧ с тяжёлой сердечно-сосудистой недостаточностью [1,2,7].

Тоцилизумаб (актемра), рекомбинантное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6, может быть эффективным только при некоторых локализациях поражённых органов и систем, в частности костной системы (облегчение болевого синдрома), которое по-видимому, оказывает слабый терапевтический эффект у пациентов с поражением ЦНС.

Перспективным является применение таргетной терапии, к которой относятся *BRAF*-ингибиторы (вемурафениб и дабрафениб). В настоящее время единственным одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) препаратом для таргетной терапии БЭЧ с подтверждённой мутацией гена *BRAFV600E* яв-

ляется вемурафениб ввиду клинически значимого преимущества перед другими видами терапии. Стало известно, что резистентность к вемурафенибу при БЭЧ не развивается, поэтому возможна терапия в течение длительного времени. В связи с высоким процентом ложных результатов пациенты с БЭЧ должны проходить тестирование на мутацию гена *BRAF* с использованием сверхчувствительных диагностических систем. С другой стороны, у пациентов с отсутствием мутации гена *BRAF* могут встречаться другие мутации, которые также позволяют проводить таргетное лечение [1,2,7].

Предполагается использование ингибиторов киназы 1 и 2 (MEK1, MEK2), так как белки MEK являются важными компонентами сигнального пути внеклеточной сигнальной регулируемой киназы.

Проводятся исследования по изучению лечения пациентов БЭЧ с мутацией гена *BRAF* дабрафенибом и траметинибом. Было показано, что дабрафениб обладает меньшей токсичностью по сравнению с вемурафенибом (к плохой переносимости относятся лихорадка и повышенная усталость), может использоваться в монотерапии. Траметиниб ингибирует активацию MEK, вызванную геном *BRAF*, и ингибирует активность MEK-киназ.

В некоторых случаях лечение применяют отдельно, а иногда совместно с ингибиторами *BRAF*. Иматиниб мезилат был использован в небольшом проценте случаев больных БЭЧ с неоднозначными результатами [2].

Представляют интерес сообщения об опыте применении метотрексата как в высоких дозах в случаях быстрого прогрессирования БЭЧ, так и в поддерживающих низких дозах. Так, при использовании у 2 пациентов с поражением орбит была достигнута стабилизация заболевания, длительность ремиссии составила 2 и 13 лет соответственно. Возможно эффективное использование кладрибина в соответствии с цитокиновым профилем при БЭЧ, однако его токсичность ограничивает применение 2–4 курсами лечения [2].

Для улучшения качества жизни пациента при рефрактерном течении БЭЧ с большой опухолевой массой оправдано циторедуктивное оперативное вмешательство; для облегчения костного болевого синдрома — дистанционная лучевая терапия, назначение бисфосфонатов.

Важной информацией для клиницистов в плане дифференциальной диагностики являются случаи течения заболевания с сохранением высокого уровня качества жизни у части пациентов с БЭЧ в течение десятилетий [2, 7].

Учитывая редкость описываемой патологии, представляем наше клиническое наблюдение.

Описание клинического случая

Пациент К., 1979 г. р., ветеран боевых действий контртеррористической операции в Чеченской республике в 2000–2001 гг. (имел ранения), считает себя больным с 30-летнего возраста, когда стал замечать повышение температуры тела. Лечился по поводу хронического тонзиллита.

В 2015 г. при обследовании по поводу лихорадки более одного месяца и сухого кашля при флюорографии патологии не выявлено, общий анализ крови (ОАК) без особенностей. С-реактивный белок (СРБ) — 8,6 мг/л (при норме 0–5). Назначена противовоспалительная терапия с незначительным положительным эффектом, сохранялся субфебрилитет. Продолжал работать.

В 2018 г. терапевтом был направлен к урологу с жалобами на ознобы по ночам, общую слабость, потерю веса до 20 кг. В ОАК эритроциты — $4,85 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 121 г/л, лейкоциты — $12,98 \times 10^9/л$. В ОАМ без особенностей, посев мочи на микрофлору стерильный.

СРБ — 8,9 мг/л. Диагностирован двусторонний гидронефроз, двусторонний гидрокаликоз. Высказанное подозрение на туберкулёз мочеполовой системы, туберкулёзный папиллит при дообследовании не подтвердилось. В июне 2019 г. консультирован неврологом, ревматологом. Исключались тромбоз кавернозного синуса, височный артериит, иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание (IgG4-АБ) — ретроперитонеальный фиброз, ретробульбарный фиброз, нейрофиброматоз 2 типа, болезнь Ормонда.

В связи с жалобами на снижение зрения вблизи, ощущение отёчности левого глаза, «припухлости левого глаза», «левый глаз больше правого» в мае 2019 г. обратился к офтальмологу. При осмотре глазное яблоко слева незначительно выстоит вперед. Диагностирована пресбиопия, ангиопатия сетчатки обоих глаз, экзофтальм слева, врожденная анизокория. МРТ от 2021 г. — картина ретробульбарных образований обеих глазниц D<S (рис. 1). Очаговые изменения головного мозга, расположенные инфратенториально.

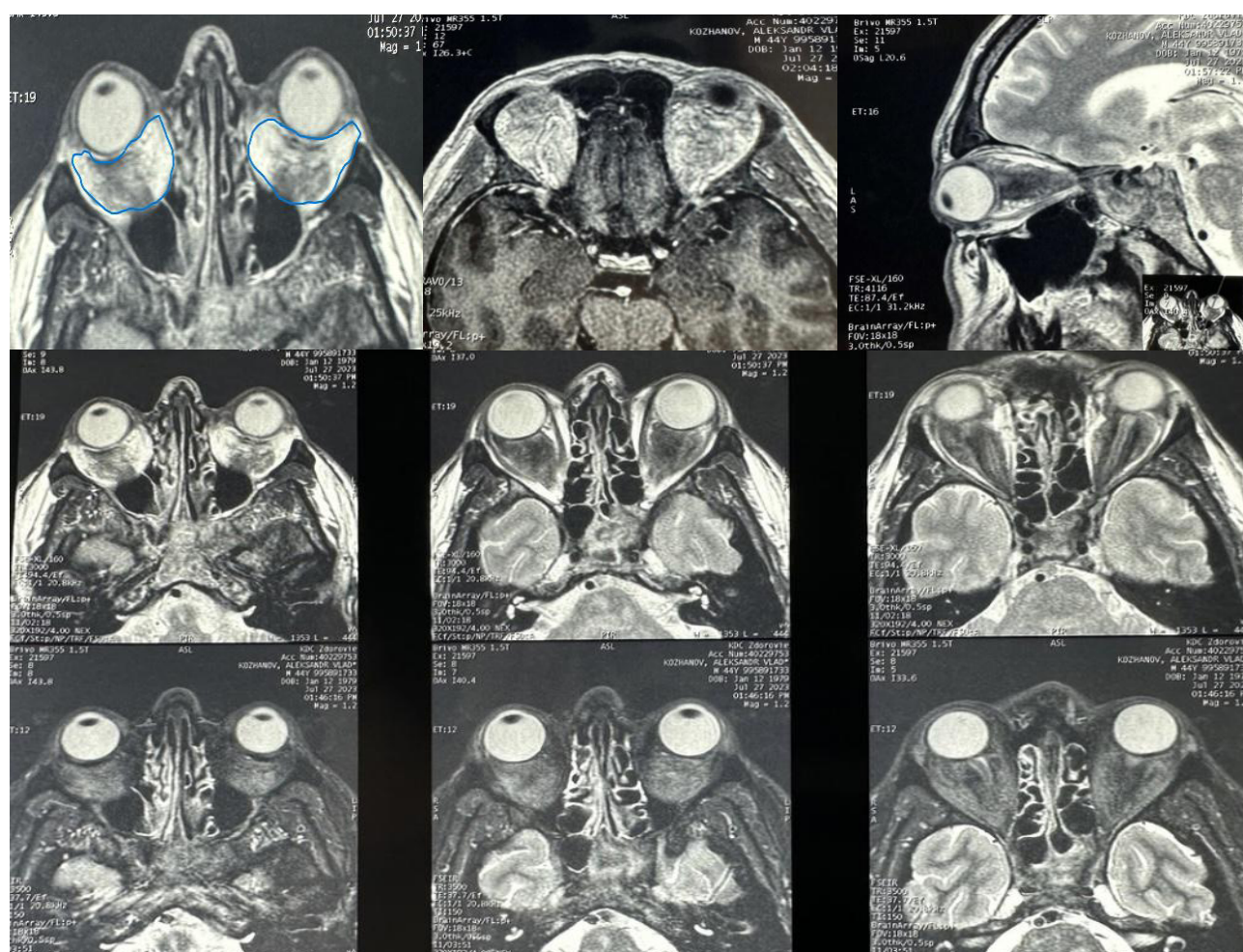


Рисунок 1. МРТ (27.07.2021 г.) — картина ретробульбарных образований обеих глазниц D<S.

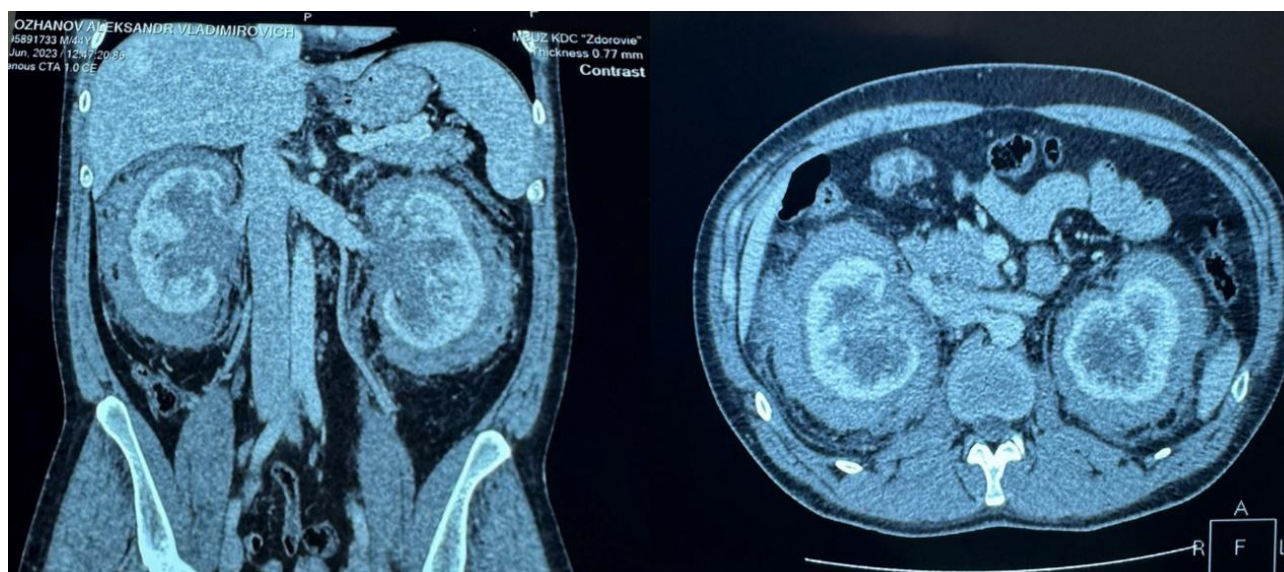


Рисунок 2. КТ органов брюшной полости (24.12.21 г.) — картина фиброзных изменений периренального пространства с вовлечением почечных синусов, верхней трети мочеточников, надпочечников, двусторонней каликопиелуретерозктазии, конкрементов левой почки.

При обследовании у уролога в декабре 2021 г. в ОАК эритроцитов — $5,24 \times 10^{12}/л$, Нв — 139 г/л, лейкоцитов — $11,61 \times 10^9/л$, СОЭ — 26 мм/ч, фибриноген — 7,62 г/л (при норме 2,2–4,4). При КТ органов брюшной полости от 24.12.21 г. (рис. 2) признаки фиброзных изменений периренального пространства с вовлечением почечных синусов, верхней трети мочеточников, надпочечников, двусторонней каликопиелуретерозктазии, конкрементов левой почки. Признаки гепатоспленомегалии (173×70 мм), кист печени, гемангим печени. Был поставлен предварительный диагноз: спленомегалия неясного генеза. Болезнь Эрджейма-Честера? Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда)? Болезнь Гоше?

31.01.22 г. в ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону» была выполнена чрескожная биопсия паранефральных инфильтратов по типу «футляра» под КТ-наведением с SIRIO. При гистологическом анализе биоптата №7753-54/22 в доставленном материале фиброзная ткань с очаговыми скоплениями клеток с обильной пенистой цитоплазмой с мелкими базофильными ядрами. Морфологическая картина не позволяет исключить болезнь Эрджейма-Честера, и для уточнения гистогенеза рекомендовано ИГХ-исследование (S100, CD68, XIIIa). При ИГХ CD68-маркер макрофагов-гистиоцитов положительный (гранулярно, цитоплазматически), а CD1a и S100 отрицательны, что в соответствии с морфологической картиной исключает гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Розаи-Дорфмана. Наличие выявленной мутации V600E в гене BRAF в сочетании с иммунологическими маркерами позволило выставить диагноз «БЭЧ».

С учётом клинико-лабораторных данных, морфологической картины, ИФТ, выявленной мутации V600E в гене BRAF, гематологом ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону» верифицирована болезнь Эрджейма-Честера. Осложнение — спленомегалия. Поражение обеих орбит, паранефральных пространств, костных структур. При обследовании в ОАК эритроциты — $5,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 144 г/л, лейкоцитов — $5,59 \times 10^9/л$. СРБ — 105,4 мм/ч, ферритин — 490,94 нг/мл (при норме 30–400).

С апреля 2022 г. по июль 2022 г. получал интерферон альфа 2В по 3–5 млн МЕ п\к 3 раза в неделю с некупируемым нестероидными противовоспалительными средствами, кортикостероидами гриппоподобным синдромом

При ПЭТ/КТ от 14.08.2022 г. обнаружены множественные участки уплотнения и раздражения костной структуры с избирательной активностью ФДГ в указанных отделах как проявление основного заболевания, фиброзные изменения периренального пространства с вовлечением надпочечников с диффузной активностью ФДГ, диффузно повышенный метаболизм ФДГ в стенках желудка. Объём поражения — ретроорбитальное пространство, длинные трубчатые кости, верхушки лёгких (буллёзное поражение), забрюшинные инфильтраты по типу «волосатых» почек.

В связи с плохой переносимостью проведения замена на пегилированный интерферон (пегасис). С июля 2022 г. пациент получал пегинтерферон 3 млн ЕД — 180 мкг/мл 0,5 мл п\к 1 раз в 10 дней.

По данным ПЭТ /КТ от 05.03.2023 г., в сравнении с данными ПЭТ /КТ от 14.08.2022 г. было

отмечено снижение уровня активности ФДГ в большинстве изменённых костей скелета, рост активности ФДГ в очаге мягких тканей левого бедра (на уровне большого вертела) без чётких структурных изменений на КТ, уменьшение объёма фиброзных изменений периренального пространства и области надпочечников с диффузной стабильной активностью ФДГ, рост активности в стенках желудка, спленомегалия. При МРТ от 13.03.23 г. установлены МР-картина структурных изменений левой бедренной кости, левосторонний коксартроз 1 степени. При ФГДС от 5.04.23 г. — хронический гастрит атрофического антрального отдела закрытого типа C-1 по Kimuro-Takemoto. При фиброколоноскопии патологии не выявлено.

Терапия пегинтерферон 3 млн ЕД — 180 мкг\мл 0.5 мл п\к 1 раз в 10 дней — проводилась с июля 2022 г. по август 2023 г. (июль-август 2023 г. — дополнительно преднизолон 10 мг в сутки), затем терапия была прекращена в связи с отсутствием препарата. При этом пациент сохранял работоспособность, продолжал работать.

С целью определения тактики дальнейшего ведения пациент был направлен в Национальный Медицинский Исследовательский Центр гематологии (НМИЦ гематологии), где находился на обследовании в отделении гематологии и орфанных заболеваний с 07.08.23 г. по 18.08.2023 г. В рутинных лабораторных анализах обращали на себя внимание снижение уровня тромбоцитов до 159×10^9 /л, повышение уровня креатинина — до 108,5 мкмоль, уровень железа — 11,18 мкмоль/л, ферритина — 771,4 нг/мл, СРБ — 24,64 мг/л, альбумин — 53,6%, гамма-глобулины — 22,7%, иммуноглобулины Ig G — 224 МЕ/мл, Ig A — 150 МЕ/мл, Ig M — 95 МЕ/мл; в коагулограмме — фибриноген (4,49 г/л), в общем анализе мочи — белок (0,1 г/л). В ОАК от 08.08.23 г. Нв — 154 г/л, эр — $5,44 \times 10^{12}$ /л, тромб — 159×10^9 /л, лейко — $4,26 \times 10^9$ /л, ретикулоциты — $109,3 \times 10^9$ /л.

При МРТ забрюшинного пространства с внутривенным усилением от 14.08.23 г. обе почки резко изменены, картина выраженных фиброзных изменений тяжистого типа в паранефральной клетчатке — специфическая картина «волосатых» почек. Данные изменения распространяются на почечные синусы, фасции почек, вовлекают в патологический процесс верхнюю 1/3 мочеточников и оба надпочечника. Имеется неравномерное сужение мочеточников. Максимальная толщина фиброзно-изменённой клетчатки справа до 30 мм, слева — 25 мм, почки умеренно увеличены (правая — $8 \times 7,5 \times 12$ см, левая — $7,5 \times 5,8 \times 11,5$ см), паранефральный фиброз.

По данным МРТ тазобедренных суставов (бедренных костей, 14.08.23 г.) — распространённые участки остеосклероза (наиболее выраженные

в дистальных метадиафизах бедренных костей).

При низкодозной КТ костей скелета от 14.08.23 г. обнаружено специфическое поражение ретробульбарной клетчатки, паранефральной клетчатки, почек, надпочечников, пресакральной клетчатки, множественные склеротические изменения плоских костей и костей правой ключицы, длинных трубчатых костей с кистовидной перестройкой их метафизарных зон, гепатоспленомегалия. Ретробульбарно интраканально «ткань» до 33×22 мм, на фоне которой не дифференцируются зрительные нервы и недостаточно дифференцированы мышцы орбит, двусторонний выраженный экзофтальм.

Диагностирован нелангергансоподобный гистиоцитоз — болезнь Эрджейма-Честера, рекомендован приём ингибитора MEK-киназы траметиниб 1 мг/сутки, который пациент получает с ноября 2023 г. Отмечается улучшение самочувствия. Из побочных эффектов на фоне препарата отмечено повышение артериального давления, сыпь на коже. Обращает на себя внимание высокий уровень качества жизни: пациент продолжает трудовую деятельность, работа связана с командировками.

Заключение

Представленный клинический случай показывает сложности диагностики болезни Эрджейма-Честера (на протяжении многих лет) вследствие как редкой встречаемости, так и малой осведомленности врачей об этой патологии. Болезнь может поражать любой орган или систему, что ещё раз напоминает о необходимости скоординированной деятельности представителей разных специальностей (терапевтов, онкологов, гематологов, нефрологов, офтальмологов, травматологов, патологоанатомов, генетиков и т.д.) для выбора индивидуального алгоритма обследования в каждом конкретном клиническом случае. Необходимыми являются проведение биопсии поражённых органов, мутационного анализа, устанавливающего мутационный статус BRAF и c-kit. Данные остеосцинтиграфии в случае поражения костей могут играть решающую роль в постановке диагноза. Терапевтические возможности для лечения этой патологии разнообразны, однако требуется индивидуально подобранное лечение с наибольшей эффективностью в плане контроля заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Пасекова Д.С., Нагорная О.А., Савостьянов Т.Ф., Алешина Н.В., и др. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрджейма-Честера. *Медицинский алфавит*. 2019;3(28):9-17. Orlova R.V., Antimonik N.Yu., Pasekov D.S., Nagornaya O.A., Savostyanov T.F., Alyoshina N.V., et al. Successful treatment for patient with Erdheim-Chester syndrome. *Medical alphabet*. 2019;3(28):9-17. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-9-17
- Крылов А.С., Долгушин М.Б., Рыжков А.Д., Одзарова А.А., Щипахина Я.А., Сушенцов Е.А., и др. Болезнь Эрджейма-Честера Обзор литературы и клинический случай. *Онкогематология*. 2020;15(2):61-75. Krylov A.S., Dolgushin M.B., Ryzhkov A.D., Odzharova A.A., Shchipakhina Ya.A., Sushentsov E.A., et al. Erdheim-Chester disease. Literature review and clinical case. *Oncohematology*. 2020;15(2):61-75. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75
- Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham B, Xi L, Malayeri AA, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv*. 2017;1(6):357-366. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001784
- Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay JY, Puzanov I, Chau I, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):384-388. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(1):122. PMID: 29188284; PMCID: PMC5844839. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5029.
- Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Комов Д.В., Пальшина С.Г., и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрджейма-Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):70-76. Vasiliev VI, Sokol EV, Kokosadze NV, Pavlovskaya AI, Komov DV, Pal'shina SG, et al. The differential diagnosis of Erdheim-Chester disease and IgG4-related diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(5):70-76. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh201688570-76
- Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, et al. CNS involvement and treatment with interferon-α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*. 2011;117(10):2778-2782. DOI: 10.1182/blood-2010-06-294108
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124(4):483-492. DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381

Информация об авторах

Мацуга Андрей Александрович, главный внештатный гематолог г. Ростова-на-Дону, гематолог ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», асс. кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3557-3373>; andrey.matsuga@yandex.ru.

Абоян Игорь Артемович, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный внештатный уролог Министерства здравоохранения Ростовской области, главный врач ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>; aboyan@center-zdorovie.ru.

Нистратов Григорий Павлович, к.м.н., врач-онколог, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врач-хирург ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-7473-6471>; nistratov.g.p@mail.ru.

Черноусов Виталий Викторович, врач-рентгенолог-радиолог ГБУ РО КДЦ «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0009-7608-6983>; vitacher@mail.ru.

Лемешко Светлана Ивановна, к.м.н., зав. отделом патологоанатомических исследований Централизованной Диагностической Лаборатории ГБУ РО «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-0431-7902>; Lemeshko_lana@mail.ru.

Кацяев Владимир Юрьевич, зав. лаб. иммуногистохимии ГБУ РО «ПАБ», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5955-1099>; kvu.08@mail.ru.

Нистратова Олеся Владимировна, врач-онколог, врач-патологоанатом, врач КЛД, врач-цитолог, «КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-9489-8068>; nistratova.o.v@mail.ru.

Information about the authors

Andrey A. Matsuga, chief freelance hematologist of the city of Rostov-on-Don, hematologist, Clinical and Diagnostic Center "Health", ass. Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3557-3373>; andrey.matsuga@yandex.ru.

Igor A. Aboyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Freelance Urologist of the Ministry of Health of the Rostov Region, Chief Physician, Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>; aboyan@center-zdorovie.ru.

Grigory P. Nistratov, Cand. Sci. (Med.), oncologist, doctor for X-ray endovascular diagnostics and treatment, surgeon, Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7473-6471>; nistratov.g.p@mail.ru.

Vitaly V. Chernousov, doctor-radiologist-radiologist, Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7608-6983>; vitacher@mail.ru.

Svetlana I. Lemeshko, Cand. Sci. (Med.), Head. Department of Pathoanatomical Research of the Centralized Diagnostic Laboratory, Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0431-7902>; Lemeshko_lana@mail.ru.

Vladimir Y. Katsiaev, Head. lab. Immunohistochemistry, Pathological-anatomical bureau, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5955-1099>; kvu.08@mail.ru.

Olesya V. Nistratova, doctor-oncologist, doctor-pathologist, doctor of clinical diagnostics, doctor-cytologist, Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-9489-8068>; nistratova.o.v@mail.ru.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; shatokhin-yv@yandex.ru.

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-7818-4776>; burnash-eva@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0688-0435>; i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-7382-8827>; ryabikel@mail.ru.

Дегтерева Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3286-3930>; e.degttereva@mail.ru.

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., заведующий лабораторным отделом медико-генетического центра, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-7924-4945>; labmed@mail.ru.

Зельцер Анастасия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-2680-6518> ORCID 0000-0002-2680-6518; azelcer@yandex.ru.

Yurii V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med), Prof. Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; shatokhin-yv@yandex.ru.

Eva V. Burnasheva, Cand. Sci. (Med), Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7818-4776>; burnash-eva@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0688-0435>; i.snezhko@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7382-8827>; ryabikel@mail.ru.

Elena V. Degtereva, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3286-3930>; e.degttereva@mail.ru.

Sergey V. Mordanov, Ph.D., head of laboratory laboratory department of the medical genetic center, assistant Department of Hematology and Transfusiology, Rostov-State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7924-4945>; labmed@mail.ru.

Anastasia N. Zeltser, Ph.D., senior scientific employee of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2680-6518> ORCID 0000-0002-2680-6518; azelcer@yandex.ru.

Получено / Received: 05.02.2024

Принято к печати / Accepted: 26.02.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛИСТЕРИОЗА ЧЕЛОВЕКА

С.Ю. Тюкавкина, И.М. Котиева, М.А. Додохова, Д.А. Гречина, С.А. Бабиев, Г.Г. Харсеева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Листериоз — это сапрозоонозная инфекция, вызываемая у человека преимущественно видом *Listeria monocytogenes*. Источником её могут быть объекты внешней среды (почва и вода открытых водоёмов с большим содержанием органических соединений, растения) и более 90 видов животных. Высокая метаболическая активность листерий и устойчивость к неблагоприятным факторам создают возможность лёгкого перехода от сапрофитического к паразитическому типу метаболизма при попадании в организм хозяина. Множество путей передачи и «входных ворот» обуславливают возникновение разнообразных первично-локализованных форм инфекции, наиболее частой из которых является гастроинтестинальная. Инвазивные формы листериоза развиваются в основном у лиц с иммунологической недостаточностью. «Группами риска» являются беременные, новорождённые, лица с коморбидными состояниями, старше 60 лет, наркоманы и др. Для инвазивных форм характерен полиморфизм симптоматики и отсутствие специфических проявлений. В патогенезе инфекции важное значение имеют факторы патогенности *L. monocytogenes*, обеспечивающие их незавершённый фагоцитоз, внутриклеточный паразитизм, высокую скорость заселения соседних здоровых клеток, формирование антибиотикорезистентности. Патологоанатомическим выражением изменений, вызываемых листериями в клетках, становится формирование мелких гранул — листериом. «Многоликость» листериоза, высокий уровень летальности (до 50% и более) и малая настороженность врачей в отношении этой инфекции создают трудности при постановке диагноза, в связи с чем особое значение приобретает совершенствование методов микробиологической диагностики.

Ключевые слова: листерии, патогенез листериоза, диагностика листериоза.

Для цитирования: Тюкавкина С.Ю., Котиева И.М., Додохова М.А., Гречина Д.А., Бабиев С.А., Харсеева Г.Г. Патогенез и клинические формы листериоза человека. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):99-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111.

Контактное лицо: Светлана Юрьевна Тюкавкина, galinagh@bk.ru.

PATHOGENESIS AND CLINICAL FORMS OF HUMAN LISTERIOSIS

S.Yu. Tyukavkina, I.M. Kotieva, M.A. Dodokhova, D.A. Grechina, S.A. Babiev, G.G. Kharseeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Listeriosis is a saprozoonotic infection caused in humans mainly by the species *Listeria monocytogenes*. Its source can be objects of the external environment (soil and water of open reservoirs with a high content of organic compounds, plants) and more than 90 species of animals. The high metabolic activity of listeria and resistance to adverse factors create the possibility of an easy transition from a saprophytic to a parasitic type of metabolism when ingested by the host. A variety of transmission routes and "entrance gates" cause the emergence of a variety of primary localized forms of infection, the most common of which is gastrointestinal. Invasive forms of listeriosis develop mainly in people with immunological insufficiency. "Risk groups" are pregnant women, newborns, people with comorbid conditions, over 60 years old, drug addicts, etc. They are characterized by polymorphism of symptoms, the absence of specific manifestations. Pathogenicity factors of *L.* are important in the pathogenesis of infection. *monocytogenes*, providing their incomplete phagocytosis, intracellular parasitism, high rate of colonization of neighboring healthy cells, the formation of antibiotic resistance. The pathological expression of changes caused by listeria in cells is the formation of small granulomas — listeriomias. The "diversity" of listeriosis, the high mortality rate (up to 50% or more) and the low alertness of doctors regarding this infection create difficulties in making a diagnosis, and therefore the improvement of microbiological diagnostic methods is of particular importance.

Keywords: listeria, pathogenesis of listeriosis, diagnosis of listeriosis.

For citation: Tyukavkina S.Yu., Kotieva I.M., Dodokhova M.A., Grechina D.A., Babiev S.A., Kharseeva G.G. Pathogenesis and clinical forms of human listeriosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):99-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111.

Corresponding author: Svetlana Yu. Tyukavkina, galinagh@bk.ru.

Введение

Листериоз — это повсеместно распространённая сапрозоонозная инфекционная болезнь человека и животных, вызываемая патогенными представителями рода *Listeria*.

В представлении многих врачей листериоз человека является новой и редкой инфекцией. Действительно, в течение первой половины XX в. листерии рассматривались как типичные возбудители зоонозов. Впервые подобные бактерии описаны в 1911 г. шведским исследователем G. Hulphers, который выделил их из гнойного узелка подопытного кролика. Первая лабораторная культура дифтероидоподобных палочек, изолированная от человека (из спинномозговой жидкости солдата, больного менингитом), получена и сохранена J. Dumont, L. Cotoni в 1918 году. Детальное описание листерий было сделано позднее двумя учеными: в 1923 г. Эверетом Мюрреем (Everitt George Dunne Murray), выделившим в питомнике Кембриджского университета от больных кроликов и морских свинок неизвестную ранее палочку, названную им *Bacterium monocytogenes*, и на год позднее — шотландским врачом Джеймсом Хантером Харви Пирри (James Hunter Harvey Pirie), работавшим в колониальной Кении. В 1940 г. Пирри дал «новому» возбудителю название *Listeria monocytogenes*, утверждённое Международной Классификационной комиссией. Род получил название в честь английского хирурга, основателя хирургической антисептики лорда Джозефа Листера, имя которого не было увековечено до этого времени в бактериологической номенклатуре, а вид — по способности данной бактерии вызывать моноцитарную реакцию крови у животных. В современной таксономии сохранилось данное обозначение вида [1,2].

Листериоз в человеческой популяции не имеет давней истории. До 50-х гг. прошлого столетия в мире было выявлено не более 70 случаев листериоза у людей, непосредственно контактировавших с заражёнными животными (работники скотобоен, фермеры-животноводы, доярки и др.). В период с 50-го по 70-й гг. число случаев, по данным мировой статистики, достигло нескольких тысяч. Практически все они по-прежнему были обусловлены контактом с больными животными, в том числе с грызунами, а также употреблением сырого молока. Однако с учётом возросшей актуальности проблемы с 1957 г. регулярно проводились Международные Симпозиумы по листериозу (ISOPOL) (к настоящему времени их состоялось 15). Начиная с 80-х гг. стали характерными эпидемические вспышки этой инфекции, связанные с употреблением уже готовых пищевых продуктов, контаминированных листериями. Так, описаны крупные вспыш-

ки в индустриально развитых странах Западной Европы (Франция, Великобритания, Швейцария, Финляндия) и Северной Америки (США, Канада) с числом пострадавших от нескольких десятков до 300. В настоящее время листериоз расценивается как опасная пищевая инфекция и, хотя по уровню заболеваемости (ежегодно в мире регистрируется около тысячи заболевших) он уступает сальмонеллёзу, кампилобактериозу и некоторым другим известным инфекциям с пищевым путем передачи, значительно превосходит их по тяжести течения, отличается беспрецедентно высокой летальностью (до 21%) [3,4].

Сейчас листериоз является серьёзной не только медико-социальной, но и экономической проблемой. Вынужденная утилизация больших партий инфицированных пищевых продуктов (прежде всего, мясных и молочных) наносит огромный экономический ущерб многим странам. Следует отметить, что некоторые аспекты листериозной инфекции требуют дальнейшего изучения: до сих пор не установлено полное видовое различие листерий на генетическом уровне, не полностью расшифрован механизм патогенеза болезни. Учитывая чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений и увеличение удельного веса атипичных форм этой инфекции на современном этапе взаимодействия представителей рода *Listeria* с человеческой популяцией, актуальным направлением является совершенствование методов лабораторной диагностики и специфической иммунопрофилактики листериоза [5,6].

Биологические свойства листерий

Листерии являются представителями рода *Listeria*. Результаты секвенирования рРНК 16S позволили выделить эти бактерии в самостоятельное семейство *Listeriaceae* (ранее относились к *Corynebacteriaceae*, позже к *Lactobacillaceae*).

В настоящее время насчитывается более 20 видов листерий. Наиболее часто встречаются шесть из них: *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. grayi*. *L. monocytogenes* является основным возбудителем заболеваний человека и животных. Потенциально патогенны для людей еще два вида — *L. ivanovii* (назван в 1985 г. в честь болгарского микробиолога Ивана Иванова) и *L. seeligeri* (описан в 1983 г. немецким бактериологом Н. Р. Р. Seeliger) [2,7].

Листерии представляют собой Грам+ тонкие палочки правильной формы, небольших размеров. Отличаются полиморфизмом: в мазках из клинических образцов и при росте на плотных пита-

тельных средах могут иметь форму кокков и располагаться цепочками, сходными по форме с энтеро- и стрептококками; могут образовывать V- и Y-образные структуры и напоминать дифтерейды; также листерии необходимо дифференцировать от бактерий *Erysipelothrix*. В старых культурах они часто становятся грамотрицательными и ошибочно принимаются за *Haemophilus*. Под воздействием антибиотиков бактерии вида *L. monocytogenes* обычно переходят в L-формы. Имеют немногочисленные перитрихиально расположенные жгутики, которые образуются при 20–30°C и обеспечивают кувыркательное или вращательное перемещение бактерий в препаратах «висячая капля», однако при 37°C листерии практически неподвижны. Они не образуют спор и капсул. Неприхотливы к питательным средам, являются микроаэрофилами. В отличие от многих патогенных бактерий, растут и размножаются в широком диапазоне температур (1–40°C), при колебании pH от 4,8 до 9,0, в присутствии высокой концентрации хлорида натрия и углекислоты. Каталаза-положительны и оксидаза-отрицательны. Листерии могут жить в бескислородной среде, паразитировать внутриклеточно [1].

По специфичности 15 O-соматических (обозначаются цифрами) и 5 флагеллярных антигенов (имеют буквенные символы) листерии разделены на 16 сероваров, которые не являются видоспецифическими. Кроме того, обнаружены гетероантигены листерий со стафилококками, а также некоторыми серовариантами сальмонелл. Для вида *L. monocytogenes* описаны 12 серовариантов. Достоверной взаимосвязи между сероварами листерий и типом хозяина, а также тяжестью заболевания не установлено. У людей наиболее часто заболевания вызывают сероварианты 4b (до 50% случаев листериоза в мире), 1/2a и 1/2b; при этом, как правило, штаммы 4b и 1/2b связаны с эпидемическими вспышками, а 1/2a — со спорадической заболеваемостью. Штаммы 1/2a, 1/2b, 1/2c, 1/2с и 3a часто выделяют из зараженных продуктов [8].

В организме хозяина бактерии начинают синтезировать достаточно большое количество факторов патогенности, основными из которых являются:

- белки мультигенного семейства интерналинов, преимущественно InlA и InlB — факторы инвазии, обеспечивающие проникновение листерий в эукариотические клетки (InlA — в эпителиальные клетки, InlB — в гепатоциты; их экспрессия отражает специфику клеточного тропизма листерий);
- мембранолитические ферменты: листериолизин-O и специфические фосфолипазы-C (PlcA и PlcB) вызывают лизис фагосом (первичной и вторичной вакуолей), обеспечивая

свободное деление листерий в цитоплазме и развитие незавершенного фагоцитоза;

- внеклеточный белок Р 60-муреингидролаза способствует проникновению через гемато-энцефалический барьер;
- поверхностный белок ActA, вызывающий полимеризацию актина, обеспечивает активные движения листерий по цитоплазме клетки хозяина и проникновение в соседние клетки;
- лецитиназа (лизис вторичной фагосомы);
- металлопротеаза (посттрансляционная модификация лецитиназы) [9,10].

В настоящее время в геноме *L. monocytogenes* детектированы многочисленные острова патогенности и стрессоустойчивости: гены островов патогенности LIP11, LIP12, LIP1-3 и LIP14 (наличие LIP1-3 и LIP14 характерно для гипервирулентных штаммов *L. monocytogenes*); гены кластера интерналинов (inlE, inlI, inlK, inlP, inlF, inlG, inlH), острова стрессоустойчивости (SSI1, ассоциированный с устойчивостью к кислотам, солям и обеспечивающий рост в пищевых продуктах, а также SSI2, обеспечивающий *L. monocytogenes* выживание в щелочных условиях и в условиях окислительного стресса). Существуют и другие гены, кодирующие факторы вирулентности листерий (oatA, ami, gtcA, vip, lisK) [11,12].

Важным фактором выживаемости листерий в человеческой популяции стало распространение штаммов со множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП). Полногеномное секвенирование *L. monocytogenes* позволило идентифицировать гены антибиотикорезистентности, за счёт которых этот вид бактерий часто приобретает устойчивость к трём и более классам АМП (MDR-штаммы). Примерами являются ген fosX (lmo1702) — кодирующий белок резистентности к фосфомицину, rbpIike (lmo0441) — кодирующий пенициллин-связывающий белок и, соответственно, определяющий устойчивость к β-лактамам, lin (lmo0919) — определяющий устойчивость к макролидам-линкозамидам-стрептограминам, porB — кодирующий NO-редуктазу, ассоциированную с устойчивостью к фторхинолонам, sul (lmo0224) — детерминирующий устойчивость к сульфаниламидам.

Наличие в геномах штаммов *L. monocytogenes* генетических детерминант островов патогенности, стрессоустойчивости и антибиотикорезистентности свидетельствует о наличии у них высокого патогенного потенциала [11,13,14].

Эпидемиология листериоза

Поскольку листерии чрезвычайно устойчивы к действию неблагоприятных факторов и обла

дают уникальной пластичностью, источником и резервуаром возбудителя могут являться не только живые организмы, но и объекты внешней среды, в которых они способны сохраняться и размножаться длительное время. В связи с этим листериоз в настоящее время рассматривают как сапрозоонозную инфекцию.

Во внешней среде наиболее часто листерии концентрируются и размножаются во влажной почве и водоемах с высоким содержанием органических веществ, могут проникать в корневую систему и даже листья растений. Хорошо сохраняются как зимой при отрицательных температурах (даже в промерзших почвах), так и в летнюю жару, образуя при этом R-формы. Высокая метаболическая активность листерий создаёт возможность легкого перехода от сапрофитического к паразитическому типу метаболизма при попадании в организм хозяина. Так, *L. monocytogenes* выделены более чем от 90 видов теплокровных и холоднокровных животных, домашних и диких, проживающих на самых различных территориях, а также от насекомых. Основным природным резервуаром листерий являются грызуны, но они могут обнаруживаться также у лисиц, норок, песцов, диких копытных, птиц, рыб, лягушек, моллюсков, креветок и некоторых видов клещей. Из сельскохозяйственных животных наиболее часто болеют свиньи, рогатый скот (с формированием стабильных антропоургических очагов инфекции), лошади, в городских условиях — бродячие собаки и кошки, а также декоративные птицы. Редким источником заражения является человек [7,15].

Листериоз характеризуется не только разнообразием источников и резервуаров возбудителя инфекции, но и множеством механизмов, путей и факторов передачи возбудителя. Основным механизмом передачи от больных животных человеку является фекально-оральный с пищевым (через инфицированные пищевые продукты) и контактно-бытовым (при уходе за больными животными) путями.

Дополнительные механизмы передачи от животных:

- аэрогенный, с воздушно-пылевым путём (при обработке животного сырья — шерсти, щетины, кожи, шкур, пера, пуха);
- контактный (через порезы и ссадины на коже, слизистые оболочки глаз при попадании в них различных выделений больных животных);
- трансмиссивный (при укусе насекомых-переносчиков).

Особым механизмом инфицирования «человек-человек», который приобретает на сегодняшний день особую актуальность, является вертикальная передача от матери к пло-

ду и новорождённому при герминативном, гематогенно-трансплацентарном, околоплодно-контаминационном и интранатальном путях, а также передача при лактации. Редким механизмом передачи от человека к человеку является контактный, в том числе контактно-половой путь. Описан и искусственный механизм, приводящий к развитию ИСМП (инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи) в результате контакта новорождённых с инфицированными медицинскими изделиями и предметами ухода в родильных домах [16,17].

При листериозе человека превалирует пищевой путь передачи. Из крупных пищевых вспышек листериоза, имеющих бактериологическое подтверждение, хорошо известны случаи в Канаде в результате употребления шинкованной капусты (1981 г.), Лос-Анджелесе — мягкого сычужного мексиканского сыра (1985 г.) с летальностью 33%, а в Бостоне впервые фактором передачи стало пастеризованное молоко (2007 г.). Актуальность данного пути объясняется наличием множества антропогенных факторов. Основным из них стало формирование многочисленных антропоургических очагов листериоза. Так, внедрение новых технологий возделывания почвы, создание крупных животноводческих и агропромышленных комплексов, стоки и выбросы которых контаминируют почвы и водные объекты, а также частое использование органических удобрений, полученных от инфицированных животных, способствует заражению листериями сельскохозяйственных животных, птиц, различных частей растений. Другим важным антропогенным фактором является широкая, постоянно растущая сеть пунктов общественного питания и гастрономов, где дополнительными факторами передачи могут быть поверхности, оборудование (особенно столешницы, автоматические слайсеры) а также руки персонала и др. [15,18].

Наиболее вероятными факторами передачи являются инфицированные продукты питания (готовые к употреблению и полуфабрикаты, особенно «быстрого приготовления») и сырьё, не подвергающиеся в процессе изготовления достаточной термической обработке, и даже термически обработанные продукты с последующим длительным хранением в холодильнике. В их числе мясные продукты, включая мясо птиц: вареные сосиски, главным образом хот-доги; сыровяленые и сырокопченые изделия, чаще в нарезках и вакуумной упаковке; ветчина, паштеты и консервированные мясные продукты. Например, тушки цыплят могут быть контаминированы в 61 % случаев, креветки — в 18%. В мясных продуктах, полученных от больных листериозом животных и подвергшихся термической обработке, бактерии выживают при прогревании до 85°C: при вар

ке в мясных фрикадельках в течение 15 минут, в крупных кусках мяса — до 60 минут. Они сохраняют жизнеспособность в присутствии 6% NaCl от 2 месяцев до 1 года. Также листерии активно обсеменяют сыры (особенно мягкие, сычужные, с голубой плесенью, твердые ноздреватые сыры с красной оболочкой), сливочное масло, морепродукты (рыбная продукция холодного копчения и маринованная, замороженные креветки и лобстеры, крабовое мясо), вареные яйца. Источником могут быть свежие овощи, особенно корнеплоды (за исключением моркови, поскольку в ней находятся ферменты антилистериолизины), овощные салаты. Особую опасность представляют ранние сорта овощей (редис, огурцы, салат, лук, помидоры), выращенные на удобряемых навозом или сточными водами полях. Следует помнить, что листерии способны не только сохраняться, но и размножаться в инфицированных продуктах даже при строгом соблюдении «холодовой цепи» [7,19].

Патогенез и клиническая картина листериоза

Листериоз человека протекает в виде разнообразных клинических форм со множеством симптомов, не являющихся специфическими для данной болезни. Согласно МКБ-XI, данной инфекции присвоен шифр 1C1A (1C1A.0 кожный листериоз; 1C1A.1 листериозный менингит или

менингоэнцефалит; 1C1A.Y другой уточненный листериоз; 1C1A.Z листериоз неуточнённый). В России официальная регистрация листериоза человека как нозологической единицы началась с 1992 г. [17,20].

«Группами риска» развития листериоза являются, прежде всего, люди с иммунологической недостаточностью. Наиболее уязвимые группы среди них — беременные женщины и новорождённые. Беременные, особенно при многоплодной беременности, заболевают листериозом в 20 раз чаще, чем другие здоровые люди. 35% всех статистически зарегистрированных подтверждённых случаев листериоза приходится именно на них. Это обусловлено, по-видимому, выраженным тропизмом листерий к эпителию урогенитального тракта женщин и тканям эмбрионов. Среди других групп — ВИЧ-инфицированные, люди с онкопатологией, а также длительное время получавшие антибактериальные, кортикостероидные препараты, иммунодепрессанты, перенёвшие трансплантацию органов, лица старше 60 лет и др. У них, как правило, болезнь протекает в тяжёлой форме. В настоящее время к кругу иммунокомпрометированных лиц присоединилась многочисленная группа «внутривенных» наркоманов, у которых листериоз часто приводит к смертельному исходу [21,22].

Инкубационный период в среднем составляет от нескольких дней до двух недель, однако описаны и очень длительные сроки (до 90 дней). То, какая клиническая форма листериоза



Рисунок 1. Клинико-патогенетические формы листериоза.

за возникнет, и длительность его течения зависят, прежде всего, от пути передачи возбудителя и, следовательно, от «входных ворот» инфекции, а также от наиболее вероятных путей миграции возбудителя в организме и состояния иммунной системы человека. С учётом того, что листерии являются факультативными внутриклеточными паразитами, болезнь часто принимает хронический характер течения, что требует применения длительных курсов антибиотикотерапии. В то же время такой тип паразитизма может приводить к формированию бактерионосительства в 5–20% случаев инфицирования, чему также способствует возможность длительного пребывания листерий в пристеночном пространстве просвета тонкого кишечника. Основные клиничко-патогенетические формы листериоза представлены на рисунке 1 [20,23].

Все певично-локализованные формы листериоза (кишечная, железистая, кожная) относят к неинвазивным. Наиболее частая из них — гастроинтестинальная, связанная с пищевым путём передачи. Она развивается в результате преодоления *L. monocytogenes* желудочного барьера и последующего прикрепления к эпителию тонкого кишечника. Далее происходит интернализация — проникновение бактерий в макрофаги, энтероциты и микроскладчатые М-клетки (фагоцитирующие эпителиальные клетки кишечника, концентрирующиеся вокруг пейеровых бляшек и солитарных фолликулов). Интернализация опосредуется листериальным белком интерналином, который взаимодействует с рецепторами фагоцитов и обеспечивает поглощение ими листерий. В результате формируются первичные фагосомы, окружённые однослойной мембраной. Однако последующие этапы фагоцитоза «выпадают»: попав во внутреннюю среду клетки хозяина, листерии начинают размножаться, выделяют листериолизин-О, фосфолипазы, внеклеточный белок Р 60-муреингидролаза. Благодаря действию этих факторов патогенности происходит лизис мембран фагосом и выход бактерий в цитоплазму, где они продолжают интенсивно размножаться и выделять токсические продукты. Таким образом, имея уникальный набор факторов патогенности, листерии не подвергаются внутриклеточному киллингу и остаются жизнеспособными (незавершённый фагоцитоз). В цитоплазме листерии «обволакиваются» нитями клеточного белка актина. В ответ на этот механизм защиты клеток хозяина листериальный поверхностный белок ActA полимеризует актин с образованием длинных актиновых «хвостов», которые располагаются только на одном полюсе бактерии и продвигают её вперед. В результате листерии актив-

но перемещаются по цитоплазме эукариотической клетки. Выйдя в межклеточную среду, они продолжают двигаться вперед. Когда бактерии сталкиваются с цитоплазматической мембраной соседних здоровых клеток, у них образуются структуры, сходные с псевдоподиями простейших, которыми они «продавливают» оболочки («пальцеобразная» инвагинация) и инфицируют их. Образующаяся вторичная вакуоль, окружённая двойной мембраной, подвергается лизису, и листерии начинают новый цикл своего развития. В целом протекающие процессы приводят к некротической гибели клеток, способствуют прохождению листерий через кишечную стенку и миграции их в регионарные лимфоузлы [20].

Аналогичная ситуация складывается и в месте размножения листерий в других «входных воротах». Способность листерий перемещаться из клетки в клетку, минуя внеклеточные пространства, позволяет им «ускользать» от действия факторов врождённого иммунитета (комплемента, нейтрофилов) и антителозависимого адаптивного иммунного ответа. При адекватной работе иммунной системы, особенно полноценности Т-лимфоцитзависимых форм адаптивного иммунитета и активации макрофагов, дальнейшего перемещения листерий в организме человека не происходит. Однако у лиц с иммунодефицитами, особенно у беременных и новорождённых, а также людей с сопутствующими заболеваниями возможно проникновение листерий из первичного очага в ретикулоэндотелиальную систему (печень, селезёнку, лимфатические узлы), где часть листерий погибает, но также вызывает и гибель клеток самих лимфоидных органов, индуцируя их апоптоз. Дальнейшее гемато- или лимфогенное распространение листерий приводит к возникновению генерализованных инвазивных форм, протекающих тяжело, с летальностью 20–30%. К ним относятся, прежде всего, сепсис (первично-генерализованная форма) и вторично-генерализованная нервная форма, возникающая при миграции листерий из кровеносного русла в головной мозг после прохождения через гематоэнцефалический барьер (менингоэнцефалит, абсцесс головного мозга). Более редкими вторично-генерализованными формами являются процессы в отдалённых от первичного очага органах: эндокардит, пиелонефрит, перитонит, абсцессы печени, селезёнки, пневмонии, остеомиелит и другие (рис. 2). У онкологических больных листерии проникают в опухолевые клетки и длительно в них паразитируют [24,25].

В очагах поражения патологоанатомическим выражением изменений, вызываемых листериями на клеточном уровне, становится форми-

рование мелких гранулём — листериом, которые чаще всего возникают через 2–3 дня после инфицирования. Листериомы могут образовываться во всех органах, особенно часто в печени. Они состоят из скопления листерий, окружённых ретикулярными, эпителиоидными клетками, макрофагами, а также клеточного детрита. При прогрессировании процесса в центре листериом возникает некроз, а по периферии появляются полиморфноядерные лейкоциты и лимфоидные клетки; далее происходит организация и рассасывание некротических очагов, возможно рубцевание [1,26].

В зависимости от продолжительности заболевания различают острый (1–3 мес.), подострый (3–6 мес.) и хронический (дольше 6 мес.) листериоз. Начало любых форм болезни, как правило, гриппоподобное, сопровождающееся фебрильной лихорадкой, часто длительной, с ознобом и симптомами интоксикации: общая слабость, миалгии, головная боль, потеря аппетита. На 3–5-й дни часто появляется первичный кожный аффект — сыпь в виде красных пя-

тен на инфильтрированном основании, которые позже последовательно превращаются в папулы, везикулы и пустулы. Наиболее типичное расположение сыпи — в области крупных суставов и в форме бабочки на лице. В области первичного кожного аффекта всегда наблюдается болезненность.

При рассмотрении отдельных форм следует отметить, что гастроинтестинальная форма протекает преимущественно с синдромом желудочной (тошнота, необильная рвота) и кишечной диспепсии (диарея с примесью слизи и крови, иногда запоры). Возможно наличие абдоминальной боли), увеличение лимфоузлов и болезненность их при пальпации, гепатоспленомегалия. Лихорадочный период длительный, что является отличительной особенностью листериозных гастроэнтеритов [20].

Железистая ангинозная форма также сопровождается гепатолиенальным синдромом; развиваются ангина средней тяжести (катаральная, дифтеритическая или язвенная), шейный лимфаденит и даже генерализованная лимфадено-



Рисунок 2. Взаимосвязь источников и путей передачи листериоза с патогенезом и клиническими вариантами течения инфекции.

патия, регистрируется мононуклеоз. Длительность обычно — 2 недели. Глазо-железистая форма, встречающаяся крайне редко (не более 1 % случаев), характеризуется поражением любого отдела глаза на фоне, как правило, одностороннего конъюнктивита с гнойным отделяемым, отёком век и яркой узелковой сыпью на переходной складке. При этом снижается острота зрения, в процесс вовлекаются околушные и подчелюстные лимфатические узлы. Длительность составляет 1–2 месяца [26].

Любая первично-локализованная форма может перейти в генерализованную, при которой спустя 3–4 дня от начала клиники состояние больного резко ухудшается.

При септической форме длительная (не менее 3-х недель) лихорадка с резкими подъёмами и спадами температуры сочетается с выраженными симптомами общей интоксикации, с кишечным и гепатолиенальным синдромами, наличием пятнисто-папулезной сыпи, гипотонией. Возможно возникновение паренхиматозного гепатита в желтушной форме, вовлечение в процесс легких, плевры и перикарда, поражение ЦНС. Следствием развивающейся коагулопатии могут быть кровотечения. При этом, как правило, отсутствуют лифаденопатия и ангина [27].

Поражение центральной нервной системы может протекать как менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, абсцесс мозга. Неврологическая симптоматика разнообразная: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, гипер- и парестезии, клонические судороги, расстройства сознания, симптомы поражения черепно-мозговых нервов (патологические рефлексы, параличи, птоз, анизокория) и др. Характерны осложнения в виде параличей отдельных мышц, невритов, психических расстройств, деменции.

Септическая форма и поражение ЦНС являются тяжёлыми вариантами течения листериоза, при которых смертность достигает 30%. Они могут развиваться без предшествующей первично-очаговой симптоматики [28].

Инфицирование листериями беременных может привести к формированию бактерионосительства или развитию гриппоподобной инфекции, гастроинтестинальной формы, пиелита, редко других форм. Течение листериоза у самих беременных обычно благоприятное. Однако как при клинически выраженном листериозе, так и при листерионосительстве высок риск прохождения листерий через плаценту и возникновения внутриутробной инфекции плода вследствие поглощения ребенком инфицированной амниотической жидкости. Результатом внутриутробного листериоза могут быть спон-

танные аборт, внутриутробная смерть, мертворождения, формирование пороков плода. В случае жизнеспособности плода беременность может оканчиваться преждевременными родами, рождением ребенка с врождённым листериозом (главным образом при инфицировании во второй половине беременности), в ряде случаев — здорового новорождённого. Врождённый листериоз протекает очень тяжело, в септикогранулематозной форме, при которой листерии распространяются через кровь и формируют микроабсцессы и листериомы во всех органах. Наиболее часто врождённый листериоз протекает с развитием сепсиса, менингоэнцефалита, пневмонии, гепатита и характеризуется чрезвычайно высокой летальностью (50–90%) в результате глобального нарушения функций дыхания (респираторный дистресс-синдром) и кровообращения. Симптомы врождённого листериоза соответствуют клинической форме инфекции и обычно выявляются у новорождённых через 1–2 суток после рождения, а в случае интранатального инфицирования позже — на 2–3-й неделях жизни. Патогномичным является обнаружение при наружном осмотре на коже и в ротоглотке беловато-серых гранул диаметром 1–2 мм, может наблюдаться папулезная или розеолезная сыпь с геморрагическим венчиком. Следует иметь в виду, что листериоз новорождённых с поздним началом может быть не только результатом интранатального заражения, но и случаем ИСМП (инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи), когда инфицирование связано не с передачей возбудителя от матери, а с попаданием листерий из внешней среды медицинского учреждения. В последнем случае характерно возникновение нервных форм болезни [25,29].

Микробиологическая диагностика листериоза человека

«Многоликость» листериоза и малая распространенность врачей в отношении этой инфекции создают трудности в диагностике. В связи с этим особое значение приобретают методы микробиологической диагностики. Принципиально их можно разделить на две группы: прямые методы, направленные на выявление присутствия возбудителя в исследуемых образцах, и косвенные, позволяющие регистрировать уровень и класс специфических антител, синтезирующихся в динамике болезни. К первой группе относятся бактериологический метод (основной, является «золотым стандартом», направлен на выделение и идентификацию живого возбудителя) и не менее актуальная в настоящее время



Рисунок 3. Лабораторные методы диагностики листериоза человека.

экспресс-индикация *L. monocytogenes* непосредственно в клинических образцах (обнаружение ДНК листерий с помощью ПЦР для 16S ДНК или генов *iap*, а также выявление бактериальных антигенов в иммунохроматографическом тесте «РЭД *Listeria*»). Во вторую группу отнесена серодиагностика, которая рассматривается как вспомогательный метод, имеющий малую достоверность, поскольку листериозные антигены по своей структуре очень схожи с антигенами других микроорганизмов (рис. 3) [30,31].

Для прямых методов исследования возможно использование различных видов материала от больных, что определяется клинической формой инфекции. Наиболее часто забирают мазок с первичного кожного аффекта, кровь на стерильность, ликвор, околоплодные воды, плаценту, мазок из цервикального канала, а также секционный материал: мозг, печень, селезенку, почки. Выделение *L. monocytogenes* из фекалий и мочи имеет диагностическую значимость в основном при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза, поскольку этот вид листерий может обнаруживаться и у бактерионосителей. Для серодиагностики используют «парные» сыворотки крови, полученные в начале второй недели заболевания и спустя 7–10 дней, с целью регистрации нарастания титра суммарных противолистерийных антител (IgM/IgG) в 4 и более раз, либо же определение только IgG с помощью ИФА. Разработаны также тест-системы ИФА, позволяющие определить наличие IgG к секретируемому фактору патоген-

ности листерий — листериолизину-О. Эта методика является более специфической, однако рекомендована только для выявления неинвазивных бессимптомных форм болезни при эпидемических вспышках листериоза [3,32].

Бактериологическая диагностика

Основанием для назначения соответствующего антибактериального лечения является постановка окончательного диагноза листериоза, для чего необходимо выделить чистую культуру *L. monocytogenes* и идентифицировать её.

Листерии имеют скромные питательные потребности, они неприхотливы при культивировании на искусственных питательных средах. Однако лучшее выделение достигается на средах с богатой питательной основой, содержащих такие источники аминного азота и витаминов группы В, как гидролизаты казеина, рыбной муки, дрожжей, например, казеиново-соевые среды («триптон-соевые» и «триптиказо-соевые» бульоны и агары), коммерческие флаконы для гемокультур.

На прозрачных питательных агарах листерии растут в виде мелких полупрозрачных «росинчатых» колоний. В проходящем свете колонии серо-голубые, в косо-проходящем свете при освещении по Генри (освещение чашек снизу под углом 45 и просмотр под углом 90°) они опалесцируют голубым или голубовато-зеленым цветом.

При выделении листерий из нестерильных биотопов человека необходимо использовать селективно-дифференциальные питательные среды с учётом того, что концентрация *L. monocytogenes* в образцах обычно мала, а скорость роста уступает многим УПМ. В качестве ингибиторов сопутствующей микрофлоры наиболее часто в среды вводят налидиксовую кислоту, хлорид лития, акрифлавин, антибиотики (полимиксин В, цефазидин), циклогексимид. В качестве дифференцирующих индикаторов добавляют эскулин с аммонийным железом (при гидролизе листериями эскулина до глюкозы и эскулетина последний реагирует с ионами железа, образуя комплекс черного или оливкового цвета); реже используют теллурид калия. Примерами плотных сред являются хромогенный агар ALOA (Агар *Listeria* по Оттавиани и Агости), Оксфорд-агар, Палкам-агар, ПАЛ (питательный агар для листерий), жидких — бульон Фрезера, Палкам-бульон, ПБЛ (питательный бульон для листерий), селективный накопительный бульон «UVM» и др. [1].

Выделение проходит в несколько последовательных этапов:

1. Предварительное обогащение путём посева материала на бульон Фрезера или ПБЛ в соотношении 1:9 и инкубация при температуре 30°C в течение 24–48 ч.
2. Листерии вырастают в виде помутнения с характерными «муаровыми» волнами при встряхивании флакона и почернением. Пересев культуры с селективного бульона параллельно на две плотные дифференциально-селективные среды: первая среда (обязательная) — ALOA (Агар *Listeria* по Оттавиани и Агости); вторая среда — Оксфорд агар, или Палкам агар, или ПАЛ. Посевы культивируют при 37°C и просматривают через (24 ± 3) ч.
3. Отмечают рост типичных колоний *L. monocytogenes*: на ALOA сине-зеленые колонии, окружённые непрозрачным ореолом; на Оксфорд-агаре — мелкие сероватые колонии, окружённые черным ореолом; на Пал-

кам агаре — мелкие серовато-зеленые или оливково-зеленые колонии с чёрным ореолом, иногда с чёрным центром; на ПАЛ — мелкие серовато-желтые колонии с черным ореолом. Проводят накопление чистой культуры путём пересева типичных колоний на неселективные плотные питательные среды (триптон-соевый агар с дрожжевым экстрактом или др.).

4. Идентифицируют бактерии по морфологическим и биохимическим признакам. Для определения родовой принадлежности выполняют каталазный (+) и оксидазный (-) тесты. Дифференциация видов *Listeria* проводится с применением следующих тестов: гемолитическая активность и CAMP-тест (реакция Christie-Atkins-Munch-Petersen) (ключевые тесты), образование кислоты из D-ксилозы, L-рамнозы, α-метил-β-маннозида, маннитола и лецитиназная активность на яично-желточном агаре (ЯЖА) в присутствии угля и без него.
5. Учёт дифференциальных тестов и заключение об идентификации вида листерий. Необходимо иметь достаточный практический навык для правильного учёта гемолитического и CAMP-тестов. Так, *L. monocytogenes* и *L. seeligeri* на кровяном агаре с бараньей или человеческой кровью образуют узкие (не более 1 мм), слегка прозрачные зоны β-гемолиза, *L. ivanovii* — широкие, чётко очерченные зоны просветления среды, а *L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. grayi* не вызывают гемолиз. В CAMP-тесте при посеве *L. monocytogenes* перпендикулярно к двум параллельным штрихам эталонных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Rhodococcus equi* NCTC 1621 наблюдается выраженное расширение зоны гемолиза в соседствующей области роста *S. aureus* и отсутствие изменений зоны гемолиза рядом с *R. equi* [30]. Для дифференциации потенциально-патогенных для человека видов листерий целесообразно использовать таблицу 1.

Таблица 1

Характеристика клинически значимых видов *Listeria*

Виды листерий	β-гемолиз	CAMP-тест		Окисление		Лецитиназная активность на ЯЖА	
		<i>S. aureus</i>	<i>R. equi</i>	L-рамнозы	D-ксилозы	С углём	Без угля
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	-	+	-	+	-
<i>L. ivanovii</i>	++	-	+	-	+	+	+
<i>L. seeligeri</i>	+	+	-	+	+	+	+

Примечание: «+» — наличие признака; «++» — выраженное наличие признака; «-» — отсутствие признака.

Серотипирование листерий

Поскольку *L. monocytogenes* имеет одну или несколько общих антигенных детерминант с другими видами листерий, независимо от патогенности для человека, сероварианты листерий не являются видоспецифичными. В связи с этим серотипирование листерий на этапах бактериологического исследования не имеет дифференциального значения. Однако оно может быть использовано при поиске эпидемически значимых штаммов *L. monocytogenes* в целях расшифровки эпидемиологической ситуации для выявления возможных источников инфекции во время вспышек листериозной инфекции в человеческой популяции. Типирование выполняют с помощью серологических реакций — латекс- или слайд-агглютинации. Более достоверным методом типирования, имеющим высокую дискриминационную возможность, является молекулярно-генетический анализ [33]. Его результаты позволяют выявить эпидемиологические и популяционно-генетические взаимосвязи между циркулирующими изолятами в бактериальных популяциях. Для генотипирования используют мультиплексную ПЦР, основанную, согласно международной классификации, на корреляции между серогрупповой принадлежностью штамма листерий и наличием специфических открытых рамок считывания в его геноме. Мультилокусное секвенс-типирование (Multilocus Sequence Typing — MLST) *L. monocytogenes* направлено на определение аллельного профиля семи генов: *abcZ*, *bglA*, *cat*,

dapE, *dat*, *ldh* и *lh-kA*. Молекулярно-генетический мониторинг является важным инструментом эпиднадзора за листериозной инфекцией [34,35].

Заключение

В течение прошедших 100 лет с момента открытия и описания листерий заболеваемость человека листериозной инфекцией значительно возросла и приобрела особую значимость у отдельных контингентов людей («групп риска»), преимущественно с иммунологической недостаточностью (беременные, новорождённые, лица с коморбидными состояниями, старше 60 лет, наркоманы и др.). В связи с многообразием путей передачи и клинических форм листериоза, полиморфизмом симптоматики и отсутствием её специфичности расшифровка патогенеза, особенностей формирования иммунитета и усовершенствование методов микробиологической диагностики листериозной инфекции приобретают сейчас особое значение. Актуальной проблемой остается разработка эффективных препаратов для специфической иммунопрофилактики листериоза человека.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бакулов И.А., Васильев Д.А., Ковалева Е.Н., Егорова И.Ю., Селянинов Ю.О. *Листерии и листериоз. Монография. 2-е изд., испр. и доп.* Ульяновск: НИИЦМиБ; 2016.
2. Zverev V.V., Boichenko M.N. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: uchebnik po discipline "Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya" dlya studentov uchrezhdenii vysshego professional'nogo obrazovaniya, obuchayushchikhsya po spetsialnostyam 060101.65 "Lechebnoye delo", 060103.65 "Pediatriya", 060104.65 "Mediko-profilakticheskoe delo" v 2-kh tomakh.* Moskva: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)
3. Зайцева Е.А. *Листерии: методы лабораторной диагностики: учебно-методическое пособие. 2-е изд., перераб. и доп.* Владивосток: Медицина ДВ, 2017.
4. Al-Mashhadany DA. Occurrence and antibiogram of *Listeria monocytogenes* Isolates from Retail Meat Shops at Erbil City, Kurdistan Region, Iraq. *Ital J Food Saf.* 2019;8(4):8451. DOI: 10.4081/ijfs.2019.8451.
5. European Food Safety Authority (EFSA). EU summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2015. *EFSA.* 2016;14(12):e04634. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4634
6. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018
7. Попова Ю.А., Дятлов И.А. *Микробиологический контроль качества пищевой продукции. Монография.* Москва: Династия; 2020.
8. Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Коновалова Ж.А., Gefan N.G., Ostyak A.S., et al. Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(1):43-49.
9. Khaptanova N.M., Andreevskaya N.M., Lukyanova S.V., Kononova Zh.A., Gefan N.G., Ostyak A.S., et al. Aspects of Serological Diagnostics of Listeriosis (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(1):43-49. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.7

9. Chalenko Y, Kalinin E, Marchenkov V, Sysolyatina E, Surin A, Sobyanin K, et al. Phylogenetically Defined Isoforms of *Listeria monocytogenes* Invasion Factor InlB Differently Activate Intracellular Signaling Pathways and Interact with the Receptor gC1q-R. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4138. DOI: 10.3390/ijms20174138
10. Cardenas-Alvarez MX, Townsend Ramsett MK, Malek Mohammadi S, Bergholm TM. Evidence of hypervirulence in *Listeria monocytogenes* clonal complex 14. *J Med Microbiol*. 2019;68(11):1677-1685. DOI: 10.1099/jmm.0.001076
11. Алексеева Е.А., Полосенко О.В., Фурсова Н.К., Асташкин Е.И., Борзенков В.Н., Кисличкина А.А., и др. Первый случай выявления *Listeria monocytogenes* сиквенс-типов ST7, ST20, ST425 в сточных водах при обследовании водных объектов Вологодской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(4):453-464. Alekseeva E.A., Polosenko O.V., Fursova N.K., Astashkin E.I., Borzenkov V.N., Kislichkina A.A., et al. The first case of detection of *Listeria monocytogenes* sequence types ST7, ST20, ST425 in wastewater during an investigation of water bodies in the Vologda region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(4):453-464. DOI: 10.36233/0372-9311-266
12. Wilson A, Gray J, Chandry PS, Fox EM. Phenotypic and Genotypic Analysis of Antimicrobial Resistance among *Listeria monocytogenes* Isolated from Australian Food Production Chains. *Genes (Basel)*. 2018;9(2):80. DOI: 10.3390/genes9020080
13. Maung AT, Mohammadi TN, Nakashima S, Liu P, Masuda Y, Honjoh KI, et al. Antimicrobial resistance profiles of *Listeria monocytogenes* isolated from chicken meat in Fukuoka, Japan. *Int J Food Microbiol*. 2019;304:49-57. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.05.016
14. Baquero F, F Lanza V, Duval M, Coque TM. Ecogenetics of antibiotic resistance in *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol*. 2020;113(3):570-579. DOI: 10.1111/mmi.14454
15. Maćkiw E, Stasiak M, Kowalska J, Kucharek K, Korsak D, Postupolski J. Occurrence and Characteristics of *Listeria monocytogenes* in Ready-to-Eat Meat Products in Poland. *J Food Prot*. 2020;83(6):1002-1009. DOI: 10.4315/JFP-19-525
16. Воронина О.Л., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Рыжова Н.Н., Аксёнова Е.И., Кунда М.С., и др. Анализ спорадических случаев инвазивного листериоза в мегаполисе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;97(6):546-555. Voronina O.L., Tartakovsky I.S., Yuyshuk N.D., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., Kunda M.S., et al. Analysis of sporadic cases of invasive listeriosis in a metropolis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;97(6):546-555. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-5
17. Ковалев В.А., Филатов Н.Н., Алешина Е.Н., Симонова Е.Г. Заболеваемость листериозом в Российской Федерации. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):509-517. Kovalev V.A., Filatov N.N., Aleshina E.N., Simonova E.G. Sickness of listeriosis in Russian Federation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):509-517. DOI: 10.23888/HMJ201974509-517
18. Lüth S, Halbedel S, Rosner B, Wilking H, Holzer A, Roedel A, et al. Backtracking and forward checking of human listeriosis clusters identified a multiclonal outbreak linked to *Listeria monocytogenes* in meat products of a single producer. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1600-1608. DOI: 10.1080/22221751.2020.1784044
19. Shamloo E, Hosseini H, Abdi Moghadam Z, Halberg Larsen M, Haslberger A, Alebouyeh M. Importance of *Listeria monocytogenes* in food safety: a review of its prevalence, detection, and antibiotic resistance. *Iran J Vet Res*. 2019;20(4):241-254. PMID: 32042288; PMCID: PMC6983307.
20. Кладова О.В., Анджель А.Е., Компаниец Ю.В., Гришкевич Н.Л. К вопросу дифференциальной диагностики листериоза. *Детские инфекции*. 2019;18(3):61-66. Kladova O.V., Andzhel A.E., Kompaniets Yu.V., Grishkevich N.L. To the issue of differential diagnosis of listeriosis. *Children infections*. 2019;18(3):61-66. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-61-66
21. Еремушкина Я.М., Кускова Т.К., Смирнова Т.Ю. Листериоз как одна из причин неблагоприятных исходов у пациентов с иммуносупрессивными состояниями. *Лечащий Врач*. 2020;(4):60. Eremushkina Ya.M., Kuskova T.K., Smirnova T.Yu. Listeriosis as one of the reasons of adverse outcomes in patients with immunosuppressive conditions. *Lechaschi Vrach*. 2020;(4):60. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2020.48.47.011
22. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(2):109-116. Korovkina E.S., Kazharova S.V. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2016;6(2):109-116. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
23. Медведева В.В. Современные особенности врожденного листериоза (клинический случай). *Университетская Клиника*. 2020;34(1):106-109. Medvedeva V.V. Modern features of congenital listeriosis (clinical case). *University Clinic*. 2020;34(1):106-109. DOI: 10.26435/uc.v0i1(34).428
24. Fouks Y, Amit S, Many A, Haham A, Mandel D, Shinar S. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment. *J Perinatol*. 2018;38(1):26-30. DOI: 10.1038/jp.2017.145
25. Нафеев А.А., Модникова В.И., Попов В.В., Горбикова Н.П., Сайфутдинова Ф.А., Фахрутдинова О.А., и др. К вопросу диагностики внутриутробного листериоза. *Детские инфекции*. 2022;21(1):66-69. Nafeev A.A., Modnikova V.I., Popov V.V., Gorbikova N.P., Sayfutdinova F.A., Fakhrutdinova O.A., et al. On the diagnosis of intrauterine listeriosis. *Children infections*. 2022;21(1):66-69. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-66-69
26. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;53(2):151-65. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00404.x
27. Sia C, Wilson S, Ananda-Rajah M, Mills J, Aung AK. *Listeria monocytogenes* peritonitis in an HIV-infected patient. *Clin Nephrol*. 2017;87(2017)(5):267-270. DOI: 10.5414/CN108897
28. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16-29. Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu., et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020;9(3):16-29. (In Russ.) DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29

29. Белова А.В., Никонов А.П., Капильный В.А., Науменко Н.С. Листерия и беременность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018;5(4):187-192. Belova A.V., Nikonov A.P., Kaptilnyy V.A., Naumenko N.S. Lysteriosis and pregnancy: actual issues of diagnostics, treatment, and prevention. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(4):187-192. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192
30. Алексеева Е.А., Миронов А.Ю., Полосенко О.В., Шепелин А.П., Храмов М.В. Выделение и идентификация листерий из клинического материала. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(6):362-368. Alekseeva E.A., Mironov A.Yu., Polosenko O.V., Shepelin A.P., Khramov M.V. Isolation and identification of listeria in clinical material. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022;67(6):362-368 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-362-368
31. Smith AM, Tau NP, Smouse SL, Allam M, Ismail A, Ramalwa NR, et al. Outbreak of *Listeria monocytogenes* in South Africa, 2017-2018: Laboratory Activities and Experiences Associated with Whole-Genome Sequencing Analysis of Isolates. *Food-borne Pathog Dis*. 2019;16(7):524-530. DOI: 10.1089/fpd.2018.2586
32. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):106-118. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Fundamentals basics. assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020;9(3):106-118. (in Russ.) DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118
33. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И. и др. Листерия. Генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):261-273. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., Kutuzova A.V., Akse-nova E.I., Karpova T.I., et al. Listeriosis: genotyping as a key for identification a possible source of infection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):261-273. (In Russ.) DOI: 10.36488/смас.2019.4.261-273
34. Асташкин Е.И., Алексеева Е.А., Борзенков В.Н., Кисличкина А.А., Мухина Т.Н., Платонов М.Е., и др. Молекулярно-генетическая характеристика полирезистентных штаммов *Listeria monocytogenes* и идентификация новых сиквен-типов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021;39(4):3-13. Astashkin E.I., Alekseeva E.A., Borzenkov V.N., Kislichkina A.A., Mukhina T.N., Platonov M.E., et al. Molecular genetic characteristics of polyresistant *Listeria monocytogenes* strains and identification of new sequence types. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021;39(4):3-13. (In Russ.) DOI: 10.17116/molgen2021390413
35. Kuch A, Goc A, Belkiewicz K, Filipello V, Ronkiewicz P, Gołębiewska A, et al. Molecular diversity and antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolates from invasive infections in Poland (1997-2013). *Sci Rep*. 2018;8(1):14562. DOI: 10.1038/s41598-018-32574-0

Информация об авторах

Тюкавкина Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>.

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>, kukulik70@mail.ru.

Додохова Маргарита Авдеевна, д.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лаборатории, проф. каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>, dodohova@mail.ru.

Гречина Дарья Александровна, обучающийся, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, dafa12@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5966-774X>.

Бабиев Сергей Андреевич, обучающийся, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, babiev32049@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1199-6471>.

Харсеева Галина Георгиевна, д.м.н., проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Information about the authors

Svetlana Yu. Tyukavkina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Microbiology and Virology №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Vice-Rector for Scientific Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>, kukulik70@mail.ru.

Margarita A. Dodokhova, Dr. Sci. (Med.), Head. Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>, dodohova@mail.ru.

Darya A. Grechina, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dafa12@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5966-774X>.

Sergey A. Babiev, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, babiev32049@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1199-6471>.

Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology and Virology 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, galinagh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Получено / Received: 23.11.2023

Принято к печати / Accepted: 19.02.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-112-118

НАУКА МИКРОБИОЛОГИЯ: ЧЁРНОЕ И БЕЛОЕ

Я.А. Носкова, Н.В. Дроботя, Е.В. Чаплыгина, Г.Г. Харсеева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлена информация о выдающихся учёных, которые самоотверженно боролись с возбудителями наиболее опасных инфекционных заболеваний на протяжении столетий существования человечества. Показан вклад в борьбу с эпидемиями русских и советских ученых, которые ставили опыты самозаражения на себе, испытывая новые вакцины и методы неспецифической профилактики тяжелейших инфекций.

Ключевые слова: эпидемии, микробы, инфекции, вакцины, профилактика, биологическая безопасность.

Для цитирования: Носкова Я.А., Дроботя Н.В., Чаплыгина Е.В., Харсеева Г.Г. Наука микробиология: черное и белое. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(1):112-118. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-112-118.

Контактное лицо: Галина Георгиевна Харсеева, galinagh@bk.ru.

THE SCIENCE OF MICROBIOLOGY: BLACK AND WHITE

Ya.A. Noskova, N.V. Drobotya, E.V. Chaplygina, G.G. Kharseeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article provides information about outstanding scientists who selflessly fought against the causative agents of the most dangerous infectious diseases over the centuries of human existence. The contribution to the fight against epidemics of Russian and Soviet scientists is shown, who experimented with self-infection on themselves, testing new vaccines and methods of nonspecific prevention of severe infections.

Keywords: epidemics, microbes, infections, vaccines, prevention, biological safety.

For citation: Noskova Ya.A., Drobotya N.V., Chaplygina E.V., Kharseeva G.G. The science of microbiology: black and white. South Russian Journal of Therapeutic Practices. 2024;5(1):112-118. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-112-118.

Corresponding author: Galina G. Kharseeva, galinagh@bk.ru.

На протяжении веков человечество страдало от инфекционных заболеваний, которые уносили миллионы жизней. К числу наиболее опасных из них до сих пор относят чуму, натуральную оспу, холеру и многие другие. Учёные всегда пытались бороться с инфекционными заболеваниями, нередко проявляя героизм и самоотверженность. Однако истории известны случаи, чудовищные по своей сущности, когда одни пытались целенаправленно заражать других во имя своих интересов. Известно, что хан Золотой Орды Джанибек при осаде Генуэзской крепости использовал трупы своих умерших от чумы солдат, которые с помощью катапульта забрасывали в осаждённый город. В свою очередь, осаждённые защитники крепости поняли коварный замысел хана и приняли решение сбрасывать их в море. Эти действия помогли хану завоевать Каффу, что, вероятно, способствовало распростра-

нению возбудителя чумы. Неслучайно впоследствии в Европе в середине XIV в. началась вторая пандемия чумы, унесшая жизни более 25 млн человек^{1 2}.

Важнейший вклад в борьбу с чумой внес русский врач Д.С. Самойлович-Сушинский, который во время русско-турецкой войны в 1768–1774 гг. впервые предложил проводить противоэпидемические мероприятия по пресечению путей передачи этой инфекции. Он выяснил, что чума передаётся через зараженные предметы, а не через воздух, как считали раньше. Именно он предложил использовать медицинским работникам противочумные костюмы и проводить сорти

1 Ливиинтернет (liveinternet.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.liveinternet.ru/users/5090410/post471439095>

2 Ливиджорнал (livejournal.com) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://uctouoockon-пyс.livejournal.com/2476948.html>

ровку больных, что стало основой для формирования новой науки — эпидемиологии. Работая в больнице при Угрешском монастыре в Подмосковье, он на себе апробировал эффективность созданных им противочумных костюмов, которые пропитывали уксусом и ежедневно меняли, а обувь смазывали дегтем. Во время эпидемии чумы в Москве в 1771 г. Д. Самойлович впервые предложил способ дезинфекции одежды и имущества больных чумой, обрабатывая их окуривательной смесью. Состав этой смеси и температуру для её использования он разработал, экспериментируя на себе и вступая в контакт с больными чумой. В 1784–1799 гг. Д.С. Самойлович руководил борьбой против чумы в Херсоне, Одессе и Крыму, учредив первое в России медицинское собрание. За выдающиеся заслуги в ликвидации чумы в России Д.С. Самойловичу был пожалован чин коллежского советника¹.

В XVIII в. натуральная оспа была широко распространена в Европе, но в силу географического расположения Северная и Южная Америка были свободны от этой инфекции. На эти континенты натуральная оспа попала от британских колонизаторов, которые распространили её на местное население, лишённое какого-либо иммунитета против оспы. В 1763 г. индейцы подняли антибританское восстание, которое довольно быстро привело к переговорам. Индейцы выслали двух парламентариев к осаждённым с предложением сдать флот, но британцы отказались. Тогда индейцы настояли на предоставлении им еды и воды в дорогу. Англичане, помимо этого, вручили индейцам одеяла и одежду, принадлежавшие умершим от оспы. После этого среди племен началась эпидемия этой ужасной болезни, которая унесла сотни тысяч жизней и позволила колонизаторам полностью поработить коренное население².

В то время остро встала необходимость профилактики натуральной оспы, поскольку лечить это заболевание было почти невозможно. Доктор Э. Дженнер долгое время лечил людей и однажды сделал вывод о том, что доярки реже болеют оспой, а если болеют, то переносят в лёгкой форме. Тогда врач решил провести эксперимент и на Джеймсе Фиппсе, восьмилетнем мальчике из бедной семьи. Э. Дженнер внёс в рану мальчика жидкость из пустулы коровьей оспы на теле животного. У мальчика развилось лёгкое недомогание, и, когда оно прошло, доктор Джен-



Фото 1. Г.Н. Минх.

нер ввел мальчику содержимое пустулы человека, больного натуральной оспой. У мальчика не развилось никаких клинических симптомов. Через время Э. Дженнер несколько раз повторил свой эксперимент, инфицируя ребенка натуральной оспой. Именно так была создана противоспальная вакцина, однако нельзя оставить без внимания тот факт, что Дженнер, выбрав мальчика из бедной семьи, понимал, что никакой ответственности за возможные последствия не понесёт³.

Многие столетия человечество страдало от тифа, этиология, патогенез и пути передачи которого не были известны. До конца XIX в. не существовало дифференциации тифа на брюшной, сыпной и возвратный, но такая необходимость появилась. Эмпирически установили, что устранение водного пути передачи способствовало снижению заболеваемости тифом, но не полностью. Необходимо было понять, как же ещё может передаваться это тяжёлое заболевание. В России 1874 г. доктор Г.Н. Минх (фото 1) произвёл опыт самозаражения: он ввел себе кровь больного возвратным тифом. Несмотря на то, что он тяжело заболел, опыт можно было считать успешным, потому что после этого Г.Н. Минх сделал вывод об ином, помимо водного, способе передачи этой инфекции. Тиф, впоследствии названный сыпным, может передаваться через укусы кровососущих насекомых. В 1877 г. Г.Н. Минх опубликовал в «Хирургической летописи» статью «О высоком вероятии переноса возвратного и сыпного тифа с помощью насекомых», где описал свое открытие. В 1876 г. врач О.О. Мочутковский провел такой же опыт на

1 М. Милецкий. Эстафета подвига. Ежемесячный литературно-художественный и общественно-политический журнал «Радуга» 1970. № 9. С. 151-161.

2 Пикабу (picabu.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://pikabu.ru/story/indeytsy_i_odeyala_s-os-poy_tragediya_porodivshaya_mif_6777278

3 Юг клад (southklad.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://southklad.ru/stati/persony/eduard-dzhenner-i-pervaya-privivka-ot-ospy.html>

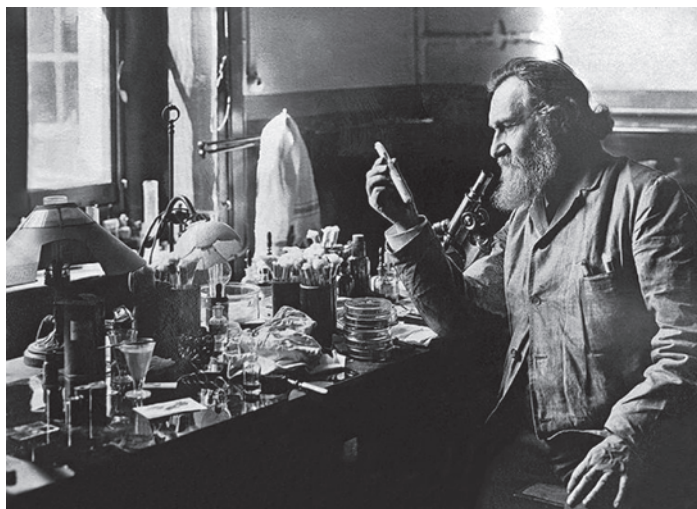


Фото 2. И.И. Мечников



Фото 3. Н.Ф. Гамалея

себе, после чего защитил диссертацию на тему «Материалы для патологии и терапии возвратного тифа». Тем самым Г.Н. Минх и О.О. Мочутковский смогли доказать, что возвратным тифом можно заразиться через укусы вшей^{4,5}.

В XIX в. человечеству пришлось столкнуться с пятью пандемиями холеры, которая довольно быстро распространялась среди населения всех стран мира. В разгар пятой пандемии (1881–1896г.г.) внимание многих ученых было приковано к этой инфекции. В 1883 г. Р. Кох открыл возбудитель холеры, однако о путях передачи этой инфекции было известно мало. Большой вклад в изучение холеры внес И.И. Мечников (фото 2), который в 1892 г. произвёл опыт самозаражения взвесью культуры холерных вибрионов^{6,7}. Однако симптомы у него впоследствии не появились, что дало основание предположить наличие антагонистических взаимодействий между холерным вибрионом и другими микроорганизмами. Это могло в какой-то мере объяснить тот факт, что в период эпидемии заболевали холерой не все люди, находившиеся в очаге инфекции.

И.И. Мечников имел талантливых учеников, которые следовали по пути своего учителя. Так, Н.Ф. Гамалея (фото 3) неоднократно проводил опыты самозаражения патогенными микроор-

ганизмами, в том числе и холерой. Он установил водный путь передачи холеры и разработал методы борьбы с этой инфекцией, направленные на пресечение сброса сточных вод в русло Невы. Н.Ф. Гамалея выдвинул теорию о том, что для прививок следует использовать не живые, а инактивированные холерные вибрионы. В 1892 г. труды Н.Ф. Гамалеи по исследованию холеры отражены в его диссертации «Этиология холеры с точки зрения экспериментальной патологии»⁸.

Еще один выдающийся русский учёный, воспитанник И.И. Мечникова — это В.А. Хавкин. Он учился в Новороссийском (Одесском) университете, где и познакомился со своим будущим наставником. После окончания университета В.А. Хавкин последовал за своим учителем И.И. Мечниковым в институт Пастера в 1888 г. Научной ставки в институте не было, поэтому он устроился помощником библиотекаря, а ночами в лаборатории изучал возбудитель холеры. На тот момент вакцина против холеры уже была создана испанским бактериологом Х. Ферраном в 1884 г., но она не дала результат, который был необходим для борьбы с этой инфекцией. Труды В.А. Хавкина были посвящены важнейшей проблеме — подбору оптимальной дозы холерной вакцины, позволившей создать прочный иммунитет. В 1892 г. в России началась шестая волна заболеваемости холерой, что требовало принятия экстренных мер. В.А. Хавкин, апробируя на себе холерную вакцину в оптимально подобранной им дозе, получил положительный результат. В.А. Хавкин (фото 4) стал первым создателем эффективной вакцины против холеры. В 1893 г. Д.К. Заболотный вместе с И.Г. Савченко провёл аналогичное исследование. Они вве-

4 Елкин И.И., Агафонов В.И., Акатов А.К., Бурга-сов П.Н., Воробьев А.А., Ильяшенко Б.Н. Юбилейные даты. Журнал Микробиологи, эпидемиологии, иммунологии. 1978. С. 149.

5 Кассирский И.А. О врачебном долге. О врачевании. Проблемы и раздумья. 1970. С. 30-37.

6 Инфекция иммунитет (infekciya-immunitet.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://infekciya-immunitet.ru/voprosy/harakteristika-vozbuditelya-bolezni-lajma-referat.html>

7 Одесские (Odesskie.info) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://odesskiye.info/ru/articles-2224-ilya-mechnikov-v-odesse>

8 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://cdn1.ukraina.ru/images/103058/11/1030581158.jpg>



Фото 4. В.А. Хавкин



Фото 5. З.В. Ермольева

(Получено из Государственного архива Ростовской области).

ли себе вакцинный препарат, после чего выпили раствор с живыми холерными вибрионами. Это позволило ученым доказать ещё раз действенность препарата, созданного В.А. Хавкиным⁹.

Тридцатью годами позднее, в 1922 г., во время эпидемии холеры на Северном Кавказе, З.В. Ермольева — выпускница Ростовского медицинского института (фото 5), ставшая сотрудником кафедры микробиологии этого вуза, — проводила исследования с возбудителем холеры. Исследуя пути распространения холеры, З.В. Ермольева обнаружила холероподобный вибрион в водопроводной воде, который не являлся истинным возбудителем этой инфекции. Закономерно возник соответствующий вопрос о том, способен ли этот холероподобный вибрион вызывать заболевание холерой. Чтобы ответить на него, З.В. Ермольева провела опыт самозаражения. Она, предварительно нейтрализовав желудочный сок раствором соды, приняла 1,5 млрд микробных тел холероподобного вибриона. У Зинаиды Виссарионовны развилось заболевание, и, к счастью, удалось вовремя провести лечебные мероприятия и её спасти. В протоколе эксперимента З.В. Ермольева отметила: «Опыт, который едва не окончился трагически, доказал, что некоторые холероподобные вибрионы, находясь в кишечнике человека, могут превращаться в истинные холерные вибрионы, вызывающие заболевание». Далее она проводит исследования, подтвержда-

ющие различия в индивидуальной устойчивости людей к холерной инфекции, изучает механизм формирования противохолерного иммунитета. Важнейшее значение имеют разработанные ею оригинальные методы дифференциальной диагностики холеры и кишечных заболеваний, вызванных холероподобными вибрионами, а также метод экспресс-диагностики холеры. Она определяет диагностические критерии бессимптомного бактерионосительства *V. cholerae* и заболевания холерой с типичной клинической картиной. В 1923 г. в журнале «Юго-Восточный вестник здравоохранения» опубликована её первая статья «К биологии холерного вибриона по материалу эпидемии за 1922 г. в Ростове-на-Дону». Позднее З.В. Ермольева публикует свои научные труды, где описывает морфологию и биохимию холерных и холероподобных (неагглютинирующих) вибрионов, а также предлагает новый метод дифференциальной диагностики этих микроорганизмов.

В годы Второй мировой войны в Японии интенсивно велись разработки биологического оружия. Занимался этим отряд 731 японской армии, которым руководил военный преступник, генерал-лейтенант императорской армии Японии Исии Сиро, известный своими отвратительными опытами на людях. Этот деятель без тени смущения в своих интервью говорил: «У нас содержатся одновременно сотни подопытных. Это лица, осуждённые японскими и маньчжурскими судами на смертную казнь, а также те, кого признано целесообразным уничтожить без суда.

9 Истмира (istmira.com) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.istmira.com/drugoe-razlichnyetemy/19405-havkin-vladimir-aronovich-kratkaja-biografija.html>



Фото 6. Письмо микробиологам Америки
(Литературная Газета, 1950 г., №61 (2652)).

Материалом мы располагаем всегда. Опыты ведутся на мужчинах и женщинах всех возрастов, так как мы ставим задачу полного уничтожения жизни в тех районах, где ведём или предполагаем вести военные действия»¹⁰.

Большинство экспериментов эти «учёные» проводили на полигоне, где на заключённых сбрасывали бактериологические фарфоровые бомбы и снаряды, начинённые насекомыми (блохами), инфицированными возбудителями особо опасных инфекций. Помимо этого, самолёты, оснащённые бактериологическим оружием, вылетали в населённые пункты Китая и бомбили мирное население. Впоследствии на этих территориях вспыхнула эпидемия чумы. Благодаря наступлению Красной Армии эти зверские опыты были прекращены. Однако они послужили

10 Фишка нет (fishki.net) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://fishki.net/anti/1892426-otriad-731---chudoviynnye-opyty-nad-ljudmi-japonskimi-voennymi-prestupnikami.html>



Фото 7. Н.Н. Жуков-Вережников

ли фактором, который привёл к формированию новых природных очагов чумы вследствие искусственного заноса возбудителя, что привело к укоренению возбудителя чумы на этих территориях и значительно усугубило эпидемиологическую ситуацию по особо опасным инфекциям в Китае, Монголии, Казахстане и восточной Азии в целом.

После разгрома милитаристской Японии бактериологи отряда 731 переместились в США (Кэмп Детрик и др.), Германию (институт имени Роберта Коха, биохимический институт в Тюбингене и др.) и Канаду. Там они продолжали заниматься разработкой средств ведения бактериологической войны, которая значительно дешевле и, убивая людей, не уничтожает материальные ценности. В «Литературной газете» (1950 г., №61) было опубликовано открытое письмо советских учёных (Н.Н. Жукова-Вережникова, П.Ф. Здродовского, В.Д. Тимакова и др.), где они задавали вопрос американским учёным (Рене Дюбо, известному своими исследованиями в области антибиотикотерапии; Эдварду Фрэнсису — исследователю возбудителя туляремии; Освальду Эвери, изучавшему изменчивость микробов; Майклу Гейдельбергеру, известному своими работами в области иммунологии): «Допустите ли вы, чтобы бактериологические лаборатории и институты превращались в фабрики уничтожения?» (фото 6)¹¹.

Вся тяжесть ликвидации ужасающих последствий этих экспериментов легла в основном на плечи советских врачей и учёных. Большой вклад в борьбу с эпидемией чумы

11 Павловский Е.Н., Скрыбин К.И., Жуков-Вережников Н.Н., Здродовский П.Ф., Руднев Г.П., Тимаков В.Д. Письмо микробиологам Америки. Литературная Газета 1950. № 61 (2652).



Фото 8. Н.К. Завьялова

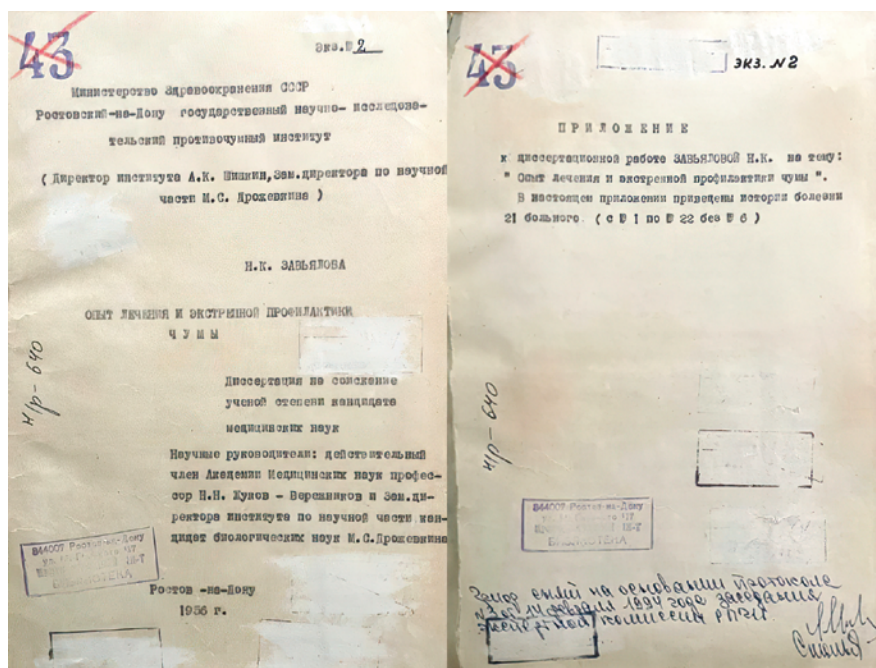


Фото 9. Диссертационная работа Н.К. Завьяловой «Опыт лечения и экстренной профилактики чумы» (получено из архива ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора).

внес академик АМН СССР, д.м.н., проф. Н.Н. Жуков-Вережников (фото 7), который создал Отечественную живую вакцину против чумы (1944 г.) и разработал методы лечения лёгочной формы чумы.

Помимо этого, Н.Н. Жуков-Вережников воспитал целую плеяду достойных учеников, одной из которых явилась профессор Н.К. Завьялова (фото 8). Работая в Ростовском противочумном институте, она была направлена в Монголию для ликвидации эпидемии чумы. Там Нина Кузьминична апробировала на себе этот вакцинный препарат, после чего произвела самозаражение чумой. Вакцина подействовала: у неё развилась легкая форма чумы (фото 9). Будучи больной, Н.К. Завьялова подробно описала все симптомы заболевания и особенности клинического течения чумы на фоне прививки. Подробный анализ клинико-лабораторных показателей своего состояния отражен в её научных трудах, где сформулированы новые подходы к лечению и профилактике этой инфекции¹².

Другой серьёзнейшей проблемой здравоохранения всего мира в послевоенные годы стал полиомиелит, эпидемии которого приобрели огромный размах, особенно в США, Швеции, Англии, Японии. Остро встал вопрос о создании вакцины против полиомиелита. Американскому ученому Д. Солку удалось создать убитую вакци-

ну против этой инфекции (1952 г.), но она не имела достаточной эффективности и дорого стоила. Другой американский ученый А. Сейбин выделил штаммы вируса полиомиелита, однако живую вакцину на их основе разработать не удалось.

В те же 1950-е гг. полиомиелит впервые вызвал большую эпидемию в СССР. В 1955 г. в Москве был создан Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, который возглавил академик АМН СССР М.П. Чумаков. Перед учёными была поставлена задача создания новой эффективной и доступной вакцины. Для этого в США направили группу исследователей, которые получили штаммы вируса полиомиелита у А. Сейбина. Началась огромная сложнейшая работа, длившаяся более двух лет, результатом которой стало создание первой в мире живой Отечественной полиомиелитной вакцины. Созданная вакцина показала прекрасные результаты на животных, однако этого было недостаточно. Необходимо было провести испытания нового препарата на добровольцах, в роли которых выступили создатели вакцины М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев. Они неоднократно вводили себе созданный ими вакцинный препарат для оценки его безвредности и эффективности. Но и этого оказалось недостаточно, так как вакцина предназначалась главным образом для детей. Апробацию нового препарата А.А. Смородинцев решил провести на собственной внучке. Он прекрасно понимал опасность этого: в случае недостаточной безвредности живой полиомиелитной вакцины, её введение в организм ребенка могло вызвать разви-

12 Шаров А. Подвиг врача. Медицинский работник. 1952. № 42 (1058)

тие полиомиелита¹³. Но всё завершилось успешно: тщательно наблюдение за ребенком показало отсутствие каких-либо побочных реакций и осложнений на прививку. С учётом того, что полиомиелитную вакцину предстоит вводить в основном детям, встал вопрос о создании щадящего способа введения препарата. М.П. Чумакову удалось разработать лекарственную форму препарата живой полиомиелитной вакцины в виде драже с глюкозой, что позволило сделать вакцинацию не только более эффективной, но и приятной для детей. Примеру А.А. Смородинцева последовали М.П. Чумаков и другие сотрудники коллектива разработчиков вакцины, которые апробировали её также на себе и членах своих семей. Таким же точно образом А.А. Смородинцев, М.П. Чумаков и их сотрудники проводили испытания созданных ими Отечественных вакцин против кори, гриппа и клещевого энцефалита.

В 1960 г. в Японии в два раза возрастает количество случаев заражения полиомиелитом. Американская вакцина не дает тех результатов, которые необходимы для полного контроля над этой инфекцией. В то же время советская вакцина уже показала свою первоклассную эффективность и доступность, но японское правительство делало всё, чтобы не начинать отношения между двумя странами. Отчаявшиеся родители детей, которые страдают и могут пострадать от полиомиелита,

13 Омнидоктор (omnidocor.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/3b0/3b0cfa0a910813e43d09a68b016e85b4.pdf>

Информация об авторах

Носкова Яна Алексеевна, студентка МПФ 3 курса Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://orcid.org/0009-0003-1123-9375>, starwey97@mail.ru.

Дроботья Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. <http://orcid.org/0000-0002-6373-1615>, drobotya@yandex.ru.

Чаплыгина Елена Викторовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, проректор по социальным вопросам и воспитательной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. <http://orcid.org/0000-0002-2855-42103>, ev.chaplygina@yandex.ru.

Харсеева Галина Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>, galinagh@bk.ru.

вышли на митинги и потребовали от власти вакцину, которая уже прошла соответствующие проверки и активно отправлялась на экспорт. Летом 1961 г. Япония закупила у СССР партию инактивированной вакцины, состоящую из 13 млн доз. Советский Союз не забыл о военных преступлениях отряда 731, но, несмотря на это, в беде обычных людей не оставил¹⁴.

Во время пандемии Covid-19 НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи создавал вакцину от болезни, которая поразила весь мир. После долгой и кропотливой работы по созданию препарата начались исследования на животных, однако было необходимо проводить исследования и на людях, чтобы проверить эффективность созданной вакцины. Сотрудники института Н.Ф. Гамалеи решились на серьёзный поступок, они апробировали вакцину на себе и своих близких в первую очередь.

Традиции медицинской школы России — добросовестный труд, самопожертвование, готовность всегда прийти на помощь людям и вера в науку — живы и поныне.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

14 Аргументы и факты (aif.ru) [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://aif.ru/society/history/ruka_pomoshchi_kak_sovetskaya_vakcina_s_amerikanskimi_kornyami_spasla_yaponiyu

Information about the authors

Yana A. Noskova, 3rd year student of the medical and preventive faculty Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <http://orcid.org/0009-0003-1123-9375>, starwey97@mail.ru.

Natalia V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Vice-Rector for Academic Affairs, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0002-6373-1615>, drobotya@yandex.ru.

Elena V. Chaplygina, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Anatomy, Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0002-2855-42103>, ev.chaplygina@yandex.ru.

Galina G. Kharseeva, Department of Microbiology and Virology No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, RostSMU of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, RostSMU of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>, galinagh@bk.ru.

Получено / Received: 22.12.2023

Принято к печати / Accepted: 28.01.2024

[illegible]

