

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miapubl@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-ef.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,5.

Усл. печ. л. 10,5.

Уч.-изд. л. 10,0.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2023

Том 101, № 4–5

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

О.И. ВИНОГРАДОВ — д-р. мед. наук,
проф.

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук. проф.

В.Г. ДЕМИХОВ — д-р мед. наук. проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

Е.В. КРЮКОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.М. ЛИЛА — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук,
доцент

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — канд. мед. наук,
доцент

С.Н. ПЕРЕХОДОВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ — д-р мед. наук,
проф.

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук, доцент (Москва)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2023

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is
a member of the European
Association of Science
Editors

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2023

Volume 101, № 4–5

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc,
prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. DEMIKHOV — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, docent

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc, docent (Moscow)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2023

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Обзоры и лекции**

Овчинников Ю.В., Паценко М.Б., Гуляев Н.И., Лебедев М.А. Изменения системы свертывания крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

181

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Патофизиологическая роль дисбиоза кишечника при сахарном диабете 2-го типа и антидиабетический потенциал пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты

188

Захаров И.С., Шмидт А.А., Пронский И.А., Бескровный С.В., Абашинов В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки: имеется ли какая-то связь?

194

Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Современные рекомендации по диагностике саркопении

198

Оригинальные исследования

Насирли Д.А. Оптимизация хирургического доступа при эндопротезировании тазобедренного сустава

208

Верещачагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации

216

Зимогляд О.Е., Иванова Ю.С., Смирнова А.П., Волкова Е.И. Алекситимия и связанные с ней психические и психосоматические расстройства

223

В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике развития рака желудка (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI»)

229

Алиев М.А., Мамадалиев А.М., Жураев А.М., Раззабов Х.Х., Холмуродова Х.Х., Кувондинов К.А. Некоторые особенности метаболитов магнитно-резонансной спектроскопии при диагностике эпидермоидной кисты задней черепной ямки

235

Заметки и наблюдения из практики

Заборских И.В., Симоненко В.Б., Сарманаев С.Х., Туктарова Р.Р., Юрина Ю.О. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19

241

Reviews and lectures

Ovchinnikov Y.V., Patsenko M.B., Gulyaev N.I., Lebedev M.A. Changes in the blood coagulation system in patients with chronic heart failure

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupova T.F., Yusupov F.A. The pathophysiological role of intestinal dysbiosis in type 2 diabetes mellitus and the anti-diabetic potential of probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation

Zakharov I.S., Schmidt A.A., Pronsky I.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G. Hormonal contraception and cervical cancer: does the correlation exist?

Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Zh.E. Modern guidelines for the diagnosis of sarcopenia

Original investigations

Nasirli J.A. Optimization of surgical access in hip arthroplasty

Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis living in the Arctic region of the Russian Federation

Zimoglyad O.E., Ivanova Yu.S., Smirnova A.P., Volkova E.I. Alexithymia and related mental and psychosomatic disorders

Guidelines for practitioners

Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. The role of eradication of *Helicobacter pylori* infection in the prevention of gastric cancer (based on the Maastricht-VI consensus report)

Aliiev M.A., Mamadaliev A.M., Zhuraev A.M., Razhabov Kh.Kh., Kholmurodova Kh.Kh., Kuvondikov K.A. Some features of magnetic resonance spectroscopy metabolites in diagnostics of epidermoid tumor of the posterior cranial fossa

Notes and observations from practice

Zaborskikh I.V., Simonenko V.B., Sarmanaev S.Kh., Tuktarova R.R., Yurina Yu.O. Clinical case of methotrexate overdose, the peculiarity of diagnostics in the conditions of the COVID-19 pandemic

Исаев Ф.И., Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Паршина Е.В., Козлова Т.Ю. Редкий случай изолированной IBM — HNRNPA2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений

247

Isaev F.I., Antipenko E.A., Erokhina M.N., Parshina E.V., Kozlova T.Yu. A rare case of isolated IBM — HNRNPA2B1-associated myopathy with inclusion bodies

История медицины

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г. Русские военные врачи в Абиссинии

252

History of medicine

Krynyukov P.E., Abashin V.G. Russian military doctors in Abyssinia

Юбилей

Валерий Иванович Подзолков (к 75-летию со дня рождения)

259

Anniversary

Valerii Ivanovich Podzolkov (on the 75th anniversary of his birth)

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Овчинников Ю.В.¹, Паценко М.Б.², Гуляев Н.И.^{1,2}, Лебедев М.А.¹

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, 143420, Красногорск, Россия

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В работах отечественных и зарубежных авторов проводилась оценка рисков кровотечений и тромбозов у пациентов с ХСН, а также изменения содержания отдельных маркеров и факторов свертывающей системы. Из обзора следует, что полученные результаты являются достаточно противоречивыми. С одной стороны, приводятся данные о повышении риска тромбозов, изменении содержания некоторых эндотелиальных маркеров, способствующих повышению тромбогенности эндотелия, увеличении содержания маркеров агрегации тромбоцитов, повышении уровней фибриногена и тромбина. С другой стороны, имеются данные об увеличении риска кровотечений у пациентов с ХСН, повышении некоторых эндотелиальных маркеров, усиливающих антикоагулянтные свойства эндотелия. Из проведенного анализа можно сделать вывод, что данная тема является недостаточно изученной и судить о гемостатическом потенциале у больных ХСН в настоящее время сложно. Перспективным направлением работы в изучении данной проблемы являются исследования с применением интегральных методик, позволяющие оценить взаимодействие всех звеньев системы гемостаза, таких как тромбоэластография (ТЭГ) и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ). Результаты, полученные при использовании данных методов, вероятно, позволят составить более точные представления об особенностях функционирования свертывающей системы у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; система гемостаза; эндотелий; тромбоциты; факторы свертывания крови; тромбоэластография; низкочастотная пьезотромбоэластография.

Для цитирования: Овчинников Ю.В., Паценко М.Б., Гуляев Н.И., Лебедев М.А. Изменения системы свертывания крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):181–187.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-181-187>

Для корреспонденции: Овчинников Юрий Викторович — e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Ovchinnikov Y.V.¹, Patsenko M.B.², Gulyaev N.I.^{1,2}, Lebedev M.A.¹

CHANGES IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, 143420, Krasnogorsk, Russia

The article provides a review of scientific publications dedicated to the study of the hemostatic system in patients with chronic heart failure (CHF). Russian and foreign authors evaluated the risks of bleeding and thrombosis in patients with CHF, as well as changes in the content of individual markers and factors of the coagulation system. The review suggests that the results obtained are quite contradictory. On the one hand, data is presented on an increased risk of thrombosis, changes in the content of some endothelial markers that promote endothelial thrombogenicity, an increase in the content of platelet aggregation markers, and elevated levels of fibrinogen and thrombin. On the other hand, there is data on an increased risk of bleeding in patients with CHF, an increase in some endothelial markers that enhance the anticoagulant properties of the endothelium. From the analysis conducted, it can be concluded that this topic is not sufficiently studied, and it is difficult to judge the hemostatic potential in patients with CHF at present. The use of integrated methods such as thromboelastography (TEG) and low-frequency piezothromboelastography (LF-PTEG) are a promising direction for studying this problem. The results obtained using these methods will likely allow for a more precise understanding of the features of the coagulation system functioning in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure; hemostatic system; endothelium; platelets; coagulation factors; thromboelastography; low-frequency piezothromboelastography.

For citation: Ovchinnikov Y.V., Patsenko M.B., Gulyaev N.I., Lebedev M.A. Changes in the blood coagulation system in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):181–187. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-181-187>

For correspondence: Yuri V. Ovchinnikov — e-mail: ovchiurv@medgaz.gazprom.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является крайне актуальной социально-экономической проблемой. Современные демографические изменения, характеризующиеся увеличением продолжительности жизни во многих странах мира, стали причиной роста распространенности патологии сердца, что в конечном счете привело к повышению выявляемости ХСН в европейских странах до 1–2% [1]. Согласно публикуемой в журнале *Circulation* статистике, количество больных сердечной недостаточностью в США составило 2,5% среди лиц старше 18 лет [2]. По данным российских эпидемиологических исследований, количество больных ХСН в общей популяции составило 7%, в том числе клинически выраженной — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет, до 70% у лиц старше 90 лет [3].

Несмотря на значительные успехи в лечении ХСН, смертность от этой патологии в течение последнего десятилетия сохраняется на высоком уровне и обуславливает серьезные демографические потери. По данным исследования ЭПОХА, риск общей смерти при ХСН любого функционального класса (ФК) превышает риск общей смерти в популяции респондентов без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН составляет 7,8 и 4,8 года соответственно [4].

Одним из наименее исследованных вопросов у пациентов ХСН является функциональное состояние системы гемостаза, что особенно актуально, учитывая необходимость назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии вследствие того, что около 60% больных ХСН имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) [4] и около 40% — фибрилляцию предсердий (ФП) [5].

Изменения системы гемостаза при ХСН

По данным отечественных и зарубежных авторов, у больных ХСН имеется достаточно высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В метаанализе L. Tang и соавт. [6], объединившем 46 исследований и 8637 случаев, общая частота встречаемости ВТЭО в данной популяции была 2,48%; без тромбопрофилактики — 3,73%, а на фоне ее применения — 1,47%. В целом относительный риск ВТЭО для госпитализированных пациентов с ХСН составил 1,51%. Проведенные эпидемиологические исследования в различных популяциях показали высокую вариабельность распространенности ВТЭО у пациентов с ХСН, что часто обусловлено недооценкой показателя при бессимптомных тромбозах, сложностью своевременного распознавания и схожестью симптомов венозного тромбоза и ХСН [7, 8]. Вклад ВТЭО в структуру общей смертности у пациентов с ХСН также не до конца определен. В проспективном исследовании H. Bounameaux и соавт. [8] было показано, что тромбоэмболия легочных артерий могла являться первичной причиной смерти у 3–10% пациентов с ХСН. Вместе с тем попытки применения, например, пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики рисков ВТЭО, по данным Al Yami M.S. [9], сопровождались

более высоким геморрагическим риском. Так, в исследовании общий риск (ОР) больших кровотечений для трех препаратов в целом составил 1,99%; ОР клинически значимых небольших кровотечений — 1,86%. Вероятность тромбозов и кровотечений в этих исследованиях тесно коррелировала с выраженностью сердечной недостаточности (стадии и степени) и периодом течения (стабильная фаза или фаза декомпенсации). В работе Н.Г. Виноградовой и соавт. [10] проводилась оценка риска кровотечений у пациентов с ХСН и ФП. В исследовании приняли участие 272 пациента, 90% с ХСН II–IV ФК по NYHA, оценивался риск кровотечений на фоне приема ПОАК и без терапии. В отсутствие терапии кровотечений зафиксировано не было, при лечении ПОАК риск смертельных кровотечений составил 1%, нефатальных кровотечений — 1,9%. Сопоставимые данные получены в исследовании A. Cynthia и соавт. [11], где приняли участие 25 823 пациента с ХСН и ФП, которые принимали ПОАК, общий риск кровотечений составил 0,93%.

Большинство работ, посвященных изучению гемостаза у больных ХСН, рассматривает отдельные маркеры системы свертывания крови — плазменные гемостатические факторы, соединения, секретируемые тромбоцитами, эндотелиальными факторами и др.

Изменения эндотелиальных факторов у больных ХСН

Согласно данным отечественных и иностранных исследований, у больных ХСН наблюдается дисфункция эндотелия. Доказано, что угнетается синтез оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, происходит окислительная инактивация NO [12–19]. Различные данные приводятся по поводу изменения содержания фактора Виллебранда. Некоторые авторы сообщают о повышении его концентрации. Так, в работе M. Cugno [20] сравнивались гемостатические маркеры у пациентов с ХСН IV ФК до и после пересадки сердца, а также с группой здоровых лиц. Уровень фактора Виллебранда был значительно выше в группе ХСН IV ФК в сравнении с группой здоровых лиц, а также было показано снижение уровня фактора Виллебранда после проведения трансплантации сердца. В исследовании V. Vila [21] проводилась оценка эндотелиальных факторов и маркеров воспаления у больных ХСН, было обнаружено повышение фактора Виллебранда у данной группы больных в сравнении со здоровыми лицами. В работе A.Y. Chong [22] проводилась попытка найти корреляцию между уровнями мозгового натрийуретического пептида и эндотелиальными факторами. Такой зависимости выявлено не было, однако у пациентов с ХСН по сравнению с группой здоровых наблюдалось повышение уровня фактора Виллебранда. В исследовании того же автора от 2007 г. принимали участие пациенты с ХСН в начальных стадиях без выраженной симптоматики, статистически значимых различий в уровнях vWf среди пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой обнаружено не было [23]. Интересное исследование провел B.S. Chin [24], когда изучил влияние бета-блокаторов на оксидативный стресс и эндотелиальную

дисфункцию у пациентов с ХСН. В заключении указано, что у пациентов с ХСН повышены уровни LNP (гидроперокси липидов) и vWf в плазме, что указывает на повышенный окислительный стресс и повреждение. В описанных выше работах проводились исследования других эндотелиальных маркеров, таких как тромбомодулин и эндотелиальный фактор роста. Было установлено повышение уровня этих факторов у больных ХСН [16, 17, 22, 23]. Таким образом, невозможно однозначно говорить о повышении или понижении тромбогенности эндотелия у пациентов с ХСН на основании изучения отдельных факторов гемостаза.

Изменение функции тромбоцитов у больных ХСН

Нарушения функции тромбоцитов при ХСН описаны в ряде исследований. Еще в 1979 г. исследовании J. Mehta и соавт. [25], а далее в 2003 и в 2004 гг. в исследованиях P. Altieri и P. Gurbel, в 2021 г. в исследованиях Aušra Mongirdienė и соавт. было показано, что у пациентов с ХСН количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов повышено по сравнению со здоровыми лицами [26–28]. Большой интерес представляют исследования, в которых проводилась оценка уровней маркеров активности тромбоцитов. Этим требованиям отвечают такие маркеры, как растворимый лиганд CD40, Р-селектин, бета-тромбомодулин, молекулы межклеточной адгезии, PF-4. Основная часть этих исследований проводилась в начале 2000-х гг. В исследовании T. Ueland [29] оценивались сывороточные уровни растворимого лиганда CD40 у 116 пациентов с ХСН. Основным выводом этого исследования было то, что пациенты с ХСН имеют повышенный уровень растворимого лиганда CD40, статистически значимо коррелирующий с функциональным классом ХСН. В исследовании O'Connoretal [30] были изучены уровни обеих форм Р-селектина у 22 пациентов с ХСН и 14 практически здоровых лиц. В группе больных ХСН отмечено статистически значимое повышение уровня обеих форм Р-селектина по сравнению с контрольной группой. В исследовании W.H. Yin [31] растворимая форма Р-селектина признана независимым предиктором госпитализаций по поводу ХСН и имела негативную корреляцию с фракцией выброса левого желудочка. В ранее рассмотренных исследованиях также отмечалось повышение уровня Р-селектина у пациентов с ХСН [25–28], в некоторых из этих работ также отмечено повышение уровня бета-тромбомодулина [27], тромбоспандина [28], молекул межклеточной адгезии [19, 27, 28] у больных ХСН. По анализу представленных исследований можно сделать вывод о повышении агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с ХСН.

Изменения коагуляционного гемостаза у больных ХСН

В научных источниках описаны различные изменения коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ХСН — как некоторых показателей коагулограммы, так и отдельных факторов коагуляционного каскада. В исследованиях V. Van Deursen [32] и M. Brisco [33] при-

няли участие более 400 больных ХСН III и IV ФК, где изучались изменения печеночных биохимических маркеров, в том числе показателей коагулограммы. Было выявлено повышение МНО (международное нормализованное отношение) и увеличение ПТВ (протромбиновое время) у 30% испытуемых. В работах V. Vila [19] и I.J. Sánchez-Lázaro [34], где приняли участие 120 пациентов с ХСН в период компенсации, проводилось исследование маркеров воспаления; выявлено повышение уровня фибриногена в сравнении с группой здоровых. В рассмотренных нами ранее исследованиях отмечено повышение уровня тромбина, тромбин-антитромбинового комплекса у пациентов с ХСН [19, 27]. Исходя из результатов данных исследований сложно судить о склонности к гипо- или гиперкоагуляции у пациентов с ХСН.

Изменения системы фибринолиза

Самым изученным маркером фибринолиза является D-димер. Согласно данным отечественных и иностранных исследователей, у пациентов с ХСН уровень D-димера значимо повышается по сравнению с группой здоровых лиц. Так, в исследовании А.Г. Пронина [35] проводилась оценка уровня D-димера у 160 пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, которые были разделены на 2 группы: пациенты с ХСН и пациенты с ХСН и ТЭЛА. Было установлено, что при ХСН, даже в отсутствие ТЭЛА, уровень D-димера был на уровне 0,5–1 мг/мл, в связи с чем автором было предложено использование повышающего коэффициента и коррекция верхней границы уровня D-димера при диагностике ТЭЛА у пациентов с ХСН. В работах M. Andrzejczak-Karbowska [36] и A. Mongirdiene [37], в которых принимали участие 120 пациентов с ХСН в период компенсации, также показано повышение уровня D-димера, коррелирующее с функциональным классом ХСН.

Из данного обзора следует, что работ, оценивающих изменения системы гемостаза у пациентов с ХСН, крайне мало, и в них проводится либо оценка риска кровотечений и тромбоза, либо оценка отдельных факторов и маркеров свертывающей системы. Также отметим, что многие из них проводились в начале и середине 2000-х гг. На основании представленных результатов исследований сделать выводы о том, как в целом будет функционировать система гемостаза у пациентов с ХСН, сложно. С одной стороны, угнетение синтеза NO, повышение концентрации фактора Виллебранда, уровня агрегационных маркеров тромбоцитов, тромбина, фибриногена и D-димера может свидетельствовать о повышенной склонности к тромбообразованию, с другой стороны, повышение уровня тромбомодулина, МНО, увеличение ПТВ может указывать на склонность к гипокоагуляции, а учитывая сложные взаимодействия всех звеньев системы гемостаза, можно говорить о том, что в настоящее время мы не имеем четких представления о функционировании свертывающей системы у пациентов с данной патологией. Отметим, что существуют более точные методики оценки состояния системы ге-

мостаза, которые позволяют оценить взаимодействие всех ее элементов.

Интегральные методы оценки системы гемостаза

Существует несколько интегральных методов оценки состояния системы гемостаза. Одним из самых распространенных является тромбоэластография (ТЭГ). В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ — чашка с образцом крови, соединенная с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая, источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их, и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых — интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования — достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала, и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 — скорость его лизиса [38].

Метод ТЭГ является достаточно информативным, но имеет некоторые недостатки.

1. Для исследования используется кровь с цитратом, что, с одной стороны, является преимуществом, так как позволяет некоторое время хранить пробу крови, с другой — существенным недостатком, так как известно, что результаты могут отличаться в одной и той же пробе в зависимости от количества времени до проведения. Это связано с потреблением факторов свертывания крови, снижение активности которых и описано в работе К. Манн и соавт. [39]. В данной работе использовались образцы цитратной крови, которые исследовались при

помощи анализатора коагуляции STart (Diagnostica Stago, Asnières, Франция). Изучались пробы плазмы, полученной из цельной крови, и плазмы, полученной из крови, смешанной с цитратом в соотношении 9:1. Значительно большее количество тромбина образовывалось в пробе с нативной плазмой по сравнению с цитратной. Только добавление хлорида кальция к цитратной плазме способствовало увеличению образования тромбина, однако динамика восстановления не соответствовала контрольной пробе. Представленные данные показывают, что добавление к крови цитрата с последующим клеточным фракционированием или без него приводит к изменениям, которые необратимы замещением кальцием.

2. Отсутствие возможности оценить процесс образования тромбина.

Данных недостатков лишен метод низкочастотной пьезотромбоэластографии, разработанный отечественными учеными И.И. Тютриным и В.В. Удудом, в котором происходит исследование цельной крови без применения цитрата.

Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента (исследуемой жидкостью). Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равной автоматически. Полезным сигналом является разность амплитуд колебаний иглы в воздухе и в жидкости. Управление электромеханическим трактом осуществляет измерительная схема аппарата, а все вычисления, вывод графиков и параметров исследований, а также управление работой комплекса выполняет персональный компьютер (ПК), который использует специализированную компьютерную программу «ИКС ГЕМО-3». На рис. 3 представлена принципиальная схема АРП-01М «Меднорд» (низкочастотный пьезотромбоэластограф, НПТЭГ). Главным измерительным элементом комплекса является прецизионный пьезоэлектрический датчик (ПЭД), представляющий собой пьезоэлектрический преобразователь, который, с одной стороны, преобразует входное напряжение низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на пробное тело (игла-резонатор оригинальной конструкции), а с другой стороны,

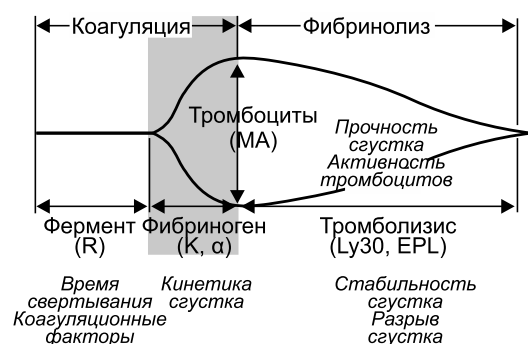


Рис. 1. Схема тромбоэластографии, тромбоэластограф TEG 5000



Рис. 2. Низкочастотный пьезотромбоэластограф «МЕДНОРД»

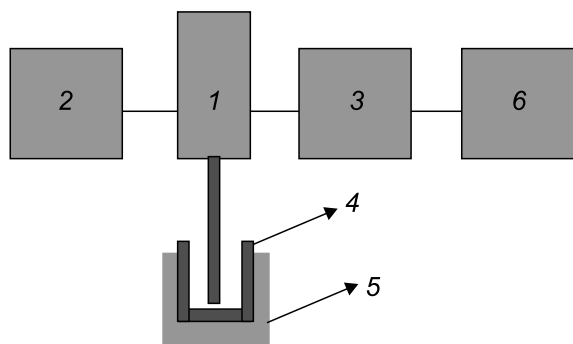


Рис. 3. Структурно-измерительная схема аппарата: 1 — пьезоэлектрический датчик; 2 — генератор импульсов; 3 — выходной операционный усилитель; 4 — измерительная ювета; 5 — термостат; 6 — информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»

преобразует механические колебания в напряжение выходного сигнала. Последний через выходной операционный усилитель (см. рис. 3) поступает на ПК, где подвергается автоматической обработке с использованием информационной компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3».

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови (А), происходящие во время коагуляции, за период «повреждение сосудистой стенки — достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции». Динамика исследуемого процесса — переход крови в ходе коагуляции из жидкого состояния в твердо-эластичное — определяется изменениями агрегатного состояния крови и регистрируется в виде интегрированной кривой НПТЭГ, каждая точка которой (А) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования (Т). На рис. 4 (см. 2-ю стр. обложки) схематично показано, как на графике НПТЭГ можно проследить все этапы коагуляционного каскада: образование протромбиназного (тромбин-активирующего) комплекса, образование тромбина, образование фибрина-мономера, фибрина-полимера, а также этап фибринолиза. По времени достижения определенных точек и по амплитуде кривой можно судить о состоянии системы гемостаза в настоящий момент времени у конкретного пациента.

В отличие от ТЭГ, метод НПТЭГ позволяет более точно оценить гемостатический потенциал исследуемой крови больного, так как, во-первых, исследуется цельная кровь без стабилизации цитратом, а во-вторых, НПТЭГ является единственным на данный момент «глобальным» тестом исследования системы гемостаза, позволяющим осуществить оценку всех этапов фибриногенеза — от инициации до образования поперечносшитого фибрина и его возможного лизиса в цельной крови. Приведем сравнение графиков, синхронно записанных на аппаратах ТЭГ и НПТЭГ в пробах здорового добровольца (рис. 5, см. 2-ю стр. обложки) [40].

Сравнительный анализ полученных графиков показывает, что первые аналитические изменения ТЭГ реги-

стрируются только на 19-й минуте и в меньшей степени позволяют оценить процессы начального этапа свертывания крови (фаза активации, образование тромбина).

Выводы

Интегральные методы исследования системы гемостаза, применяющиеся в комплексе со стандартными лабораторными методами (содержание тромбоцитов, фибриногена в крови, коагулограмма), позволяют наиболее точно оценивать общий гемостатический потенциал. Учитывая, что имеющиеся на данный момент результаты исследований системы гемостаза у пациентов с ХСН не позволяют определенно судить об особенностях работы свертывающей системы у таких больных, а исследований свертывающей системы интегральными методами не проводилось, будет перспективным выполнение такого исследования с применением методов ТЭГ и НПТЭГ. Целью данного исследования будет являться изучение особенностей функционирования свертывающей системы у пациентов с ХСН и, возможно, дальнейшей перспективной оценки эффективности и необходимости назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии таким больным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almaraz Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Eze-Nliam C., Ferguson J.F., Generoso G., Ho J.E., Kalani R., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Levine D.A., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Ma J., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G.A., Schroeder E.B., Shah S.H., Thacker E.L., VanWagner L.B., Virani S.S., Voecks J.H., Wang N.Y., Yaffe K., Martin S.S. Heart disease and Stroke Statistics—2022. Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153–639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052
3. Терешенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020:14–15. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. Chronic heart failure. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020:14–15. (In Russian)].
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.В., Галаявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кеchedzhieva С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):10–12. [Polyakov D.S., Fomin Y.I., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Baculina E.V., Vinogradova N.V., Galjavic A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Kozioolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shterbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH–CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):10–12. (In Russian)].
5. Глаголева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайнович Л.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П. Взаимосвязь фибрилляции предсердий

- и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):5–14. [Glagoleva D.A., Mironov N.Yu., Lainovich L.Yu., Mironova N.A., Golitsyn S.P. Interrelation of atrial fibrillation and chronic heart failure. Modern approaches to treatment. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(2):5–14. (In Russian)].
6. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(1):30–44. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
 7. Shantsila E., Lip G.Y. Thrombotic Complications in Heart Failure An Underappreciated Challenge. *Circulation*. 2014;130(5):387–389. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
 8. Bounameaux H., Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: a dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109:585–598. DOI: 10.1160/TH12-08-0627
 9. Al Yami M.S., Kurdi S., Abraham I. Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in medically ill patients: meta-analysis and risk/benefit assessment. *Journal of Blood Medicine*. 2018;9:25–34. DOI: 10.2147/JBM.S149202
 10. Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Поляков Д.С., Крайем Н., Фомин И.В. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2017;57(4):4–10. [Vinogradova N.G., Zhirkova M.M., Polyakov D.S., Kraem N., Fomin I.V. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in real clinical practice. *Cardiology*. 2017;57(4):4–10. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2430
 11. Jackevicius C.A., Lu L., Ghaznavi Z., Warner A.L. Bleeding risk of direct oral anticoagulants in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2021;14(2):207230. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230
 12. Manal M.A. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):31–98. DOI: 10.3390/ijms20133198
 13. Maréchaux S., Samson R., van Belle E., Breyne J., de Monte J., Dédrie C., Chebai N., Menet A., Banfi C., Bouabdallaoui N., Le Jemtel T.H., Ennezat P.V. Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(1):3–11. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.09.003
 14. Kishimoto S., Kajikawa M., Maruhashi T., Iwamoto Y., Matsumoto T., Iwamoto A., Oda N., Matsui S., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Goto C., Aibara Y., Nakashima A., Noma K., Higashi Y. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2017;231:181–187. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.024
 15. Fujisue K., Sugiyama S., Matsuzawa Y., Akiyama E., Sugamura K., Matsubara J., Kurokawa H., Maeda H., Hirata Y., Kusaka H., Yamamoto E., Iwashita S., Sumida H., Sakamoto K., Tsujita K., Kaikita K., Hokimoto S., Matsui K., Ogawa H. Prognostic significance of peripheral microvascular endothelial dysfunction in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation Journal*. 2015;79(12):2623–2631. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671
 16. Pearson M.J., Smart N.A. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;231:234–243. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.145
 17. Ennis S., McGregor G., Shave R., McDonnell B., Thompson A., Banerjee P., Jones H. Low frequency electrical muscle stimulation and endothelial function in advanced heart failure patients. *European Society of Cardiology — Heart Failure Journal*. 2018;5(4):727–731. DOI: 10.1002/ehf2.12293
 18. Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М., Азимова Н.З. Состояние эндотелиальной функции больных с хронической сердечной недостаточностью при различных проявлениях метаболического синдрома. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(3):76–80. [Atakhodzhaeva G.A., Rakhimov Sh.M., Azimova N.Z. The state of endothelial function in patients with chronic heart failure with various manifestations of metabolic syndrome. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;8(3):76–80. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio20158376-80
 19. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Евразийский журнал внутренней медицины*. 2014;1:24–35. [Kamilova U.K., Abdullaeva C.A. Study of indicators of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Eurasian Journal of Internal Medicine*. 2014;1:24–35. (In Russian)].
 20. Cugno M., Mari D., Meroni P.L., Gronda E., Vicari F., Frigerio M., Coppola R., Bottasso B., Borghi M.O., Gregorini L. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *British Journal of Haematology*. 2004;126:85–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
 21. Vila V., Martínez-Sales V., Almenar L., Lázaro I.S., Villa P., Reganon E. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(2):276–287. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010
 22. Chong A.Y., Freestone B., Patel J., Lim H.S., Hughes E., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial activation, dysfunction and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(5):671–675. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.113
 23. Chong A.Y., Freestone B., Lim H.S., Kistorp C., Gustafsson F., Hildebrandt P., Lip G.Y. Plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in stable outpatients with systolic heart failure: the Fredericksburg heart failure study. *International Journal of Cardiology*. 2007;119(1):80–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.07.085
 24. Chin B.S., Gibbs C.R., Blann A.D., Lip G.Y. Neither carvedilol nor bisoprolol in maximally tolerated doses has any specific advantage in lowering chronic heart failure oxidant stress: implications for betablocker selection. *Clinical Science*. 2003;105(4):507–512. DOI: 10.1042/CS20030172
 25. Mehta J., Mehta P. Platelet function studies in heart disease. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside. *Circulation*. 1979;60(3):497–503. DOI: 10.1161/01.cir.60.3.497
 26. Mongirdienė A., Laukaitienė J., Skipskis V., Kuršvietienė L., Liobikas J. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell Count Readings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):176. DOI: 10.3390/medicina57020176
 27. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., Nicolino A., Ubaldi S., Spallarossa P., Olivetti L., Rossettin P., Barsotti A., Ghigliotti G. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(8):648–656. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x
 28. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2004;2(4):535–545. DOI: 10.1586/14779072.2.4.535
 29. Ueland T., Aukrust P., Yndestad A., Otterdal K., Frøland S.S., Dickstein K., Kjekshus J., Gullestad L., Dams J.K. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;26(11):1101–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi132
 30. O'Connor C.M., Gurbel P.A., Serebruany V.L. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1999;83(9):1345–9. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00098-3
 31. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L., Chiang M.C., Huang W.P., Feng A.N., Lin S.J., Young M.S. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5(4):507–516. DOI: 10.1016/s1388-9842(03) 00009-6
 32. van Deursen V.M., Edwards C., Cotter G., Davison B.A., Daman K., Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M., Ponikowski P., Uemori E., Severin T., Voors A.A. Liver function, in-hospital, and post-discharge clinical outcome in patients with acute heart failure results from the relaxin for the treatment of patients with acute heart failure study. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(6):407–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.003
 33. Brisco M.A., McCauley B.D., Chen J., Parikh C.R., Testani J.M. Biochemical evidence of mild hepatic dysfunction identifies decompensated heart failure patients with reversible renal dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):739–745. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.10.005
 34. Sánchez-Lázaro I.J., Almenar L., Reganon E., Vila V., Martínez-Dolz L., Martínez-Sales V., Moro J., Agüero J., Ortiz-Martínez V., Salvador A. Inflammatory markers in stable heart failure and

- their relationship with functional class. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(3):388–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.138
35. Пронин А.Г., Валова О.А. Новые возможности оценки уровня D-димера в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;6(3):216–220. [Pronin A.G., Valova O.A. New possibilities for assessing the level of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism in patients with chronic heart failure. *N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency medical care"*. 2017;6(3):216–220. (In Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-216-220
36. Andrzejczak-Karbowska M., Irzmański R. The impact of the dosing, a 12-week physical training on the concentration of NT-proBNP and D-Dimer in patients with heart failure and impaired functional capacity in VII–X decade of life. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016;41(241):11–15. Polish. PMID: 27734814
37. Mongirdiene A., Kursvietiene L., Kasauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(9):642–657. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252600/>
38. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике атлас ТЭГ. Москва. Ньюдиамед. 2015:114. [Bulanov A.Yu. Thromboelastography in modern clinical practice atlas TAG. Moscow. Newdiamed. 2015:114. (In Russian)].
39. Mann K.G., Whelihan M.F., Butenas S., Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(10):2055–2061. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02710.x
40. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемо-

стазиологических расстройств. Томск, Издательский дом Томского государственного университета. 2016:170. [Tyutrin I.I., Udut V.V. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosis and correction of hemostatic disorders. Tomsk, Publishing House of Tomsk State University. 2016:170. (In Russian)].

Поступила 25.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Овчинников Юрий Викторович (Ovchinnikov Yuri V.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, заведующий терапевтическим отделением отраслевого клинко-диагностического центра публичного акционерного общества «Газпром», <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Паценко Михаил Борисович (Patsenko Mikhail B.) — канд. мед. наук, доцент, главный терапевт Минобороны России, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

Гуляев Николай Иванович (Gulyaev Nikolay I.) — д-р мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Лебедев Максим Александрович (Lebedev Maxim A.) — адъюнкт кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-9536-6683>

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Муркамилова Ж.А.³, Фомин В.В.⁴,
Кудайбергенова И.О.², Юсупова Т.Ф.⁵, Юсупов Ф.А.⁵

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОБИОТИКОВ, ПРЕБИОТИКОВ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГООУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — мультифакториальное заболевание, в развитии которого ожирение играет ключевую роль. Полагают, что глобальный рост распространенности СД 2-го типа и ожирения, принявший в последнее время характер эпидемии, обусловлен урбанизацией, снижением физической активности и повышением доступности калорийной пищи. Недавно в патофизиологии СД 2-го типа обнаружен еще один «игрок» — кишечная микробиота (КМ). Многочисленными исследованиями показана связь КМ и СД 2-го типа. В обзоре рассматриваются механизмы, посредством которого КМ способствует развитию этого заболевания. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности использования пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты в качестве средства профилактики и терапии СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулиновая резистентность; субклиническое воспаление; кишечная микробиота; дисбиоз кишечника; пробиотики; пребиотики; трансплантация фекальной микробиоты.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Патофизиологическая роль дисбиоза кишечника при сахарном диабете 2-го типа и антидиабетический потенциал пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):188–193.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-188-193>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торбекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Муркамилова Ж.А.³, Фомин В.В.⁴,
Кудайбергенова И.О.², Юсупова Т.Ф.⁵, Юсупов Ф.А.⁵

THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF INTESTINAL DYSBIOSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE ANTI-DIABETIC POTENTIAL OF PROBIOTICS, PREBIOTICS AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, 119991, Russia

⁵Osh State University 723500, Osh, Kyrgyzstan

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a multifactorial disease, and obesity plays the key role in the development thereof. It is believed that the global rise in vast proliferation of DM2 and obesity, recently viewed as an epidemic, is caused by urbanization, reduced physical activity and widely available high-calorie food. Recently, another “player” in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus has been discovered — the intestinal microbiota (IM). Numerous studies have shown the connection between the development of type 2 diabetes mellitus and IM. The review discusses the mechanisms, through which IM contributes to the development of DM2. The results of experimental and clinical studies on the effectiveness of the use of probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation as a method of prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus are given.

Key words: diabetes mellitus; insulin resistance; subclinical inflammation; intestinal microbiota; intestinal dysbiosis; probiotics; prebiotics; fecal microbiota transplantation.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupova T.F., Yusupov F.A. The pathophysiological role of intestinal dysbiosis in type 2 diabetes mellitus and the anti-diabetic potential of probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):188–193.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-188-193>

For correspondence: Ilhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В последние десятилетия глобальная распространенность сахарного диабета приобрела характер эпидемии: так, в период с 1980 по 2008 г. количество больных увеличилось с 153 млн до 347 млн человек в основном за счет больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа на долю которых приходится более 90% от общего числа пациентов СД [1]. Пропорционально увеличилось и число людей с ожирением, составив более полумиллиарда человек, что свидетельствует в пользу того, что избыточная масса тела является фактором риска СД 2-го типа. В свою очередь, высокая распространенность ожирения, как полагают, обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и повышением доступности калорийной пищи. Частично эпидемия ожирения может быть связана также с физиологическим «программированием» в ходе эволюционного процесса, направленным на создание запаса энергии через аккумуляцию ее в жировую ткань. В далеком прошлом это гениальное изобретение природы было эволюционным преимуществом и позволяло человеку выживать в периоды вынужденного голодания. Однако в нынешние времена, когда пища стала более доступной для человека, эта сохранившаяся и направленная на защиту энергетических запасов сложная система регуляции баланса энергии приносит не пользу, а страдания миллионам людей. Современные научные исследования свидетельствуют о причастности кишечной микробиоты (КМБ) к этой системе регуляции баланса энергии, а также к молекулярным механизмам развития инсулиновой резистентности (ИР) [2].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит в среднем 10^{14} микробов на грамм кала, а число бактериальных видов может достигать до 35 000. Среди бактериальных видов приблизительно 90% принадлежит классу *Bacteroidetes*, состоящему в основном из грамотрицательных бактерий, и классу *Firmicutes*, состоящему главным образом из грамположительных бактерий. Установлено, что с изменениями в составе КМБ связано развитие воспалительных заболеваний ЖКТ, СД, аллергии, сердечно-сосудистых и других заболеваний [3]. Показано также, что дисбиоз кишечника приводит к повышению проницаемости и иммунному ответу слизистой кишечника, способствуя развитию диабета. Повышенная кишечная проницаемость, в свою очередь, является результатом снижения экспрессии белков, обуславливающих плотность стыков между эпителиальными клетками слизистой кишечника. В результате этого создаются благоприятные условия для проникновения бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в циркуляцию, что приводит к метаболической эндотоксемии и ИР [4].

Модуляция КМ в этой связи может быть полезной при лечении ряда клинических состояний, в том числе и ИР. Поэтому цель настоящего обзора — оценить роль дисбиоза кишечника в развитии СД 2-го типа и антидиабетический потенциал некоторых терапевтических средств (пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты), корригирующих нарушение состава кишечной флоры.

Кишечная микробиота и СД 2-го типа

Субклиническое воспаление как предпосылка к развитию СД 2-го типа. Одним из наиболее общих признаков таких метаболических заболеваний, как ожирение и СД 2-го типа, является субклиническое воспаление, вызванное резким возрастанием в циркуляции уровня ЛПС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что в развитии субклинического воспаления существенная роль принадлежит КМ. Хотя отдельные детали механизмов развития субклинического воспаления до конца еще не ясны, тем не менее главные участники данного метаболического процесса уже установлены. Условно весь процесс развития субклинического воспаления можно подразделить на следующие основные этапы: продукция ЛПС в кишечнике, абсорбция ЛПС из кишечника в циркуляторное русло, активация toll-подобных рецепторов (TLRs) и воспалительных сигнальных путей клетки.

Продукция ЛПС в кишечнике. В норме концентрация ЛПС в циркулирующей крови очень низкая и колеблется от 1 до 200 пг/мл [5]. Источником ЛПС является КМ, а именно грамотрицательные бактерии. При гибели этих бактерий ЛПС, являющиеся компонентами их мембраны, транслоцируются в капилляры кишечника и затем в циркулирующую кровь [6]. Полагают, что повышение уровня ЛПС в циркуляции связано с потреблением высокожировой диеты, так как показано, что: 1) жир вызывает гибель грамотрицательных микроорганизмов, способствуя повышенной продукции ЛПС в кишечнике [7]; 2) в ответ на прием пищи с высоким содержанием жира уровень ЛПС в крови возрастает в 2–3 раза [5]; 3) у больных СД 2-го типа уровень циркулирующих ЛПС, как правило, высокий (выше на 76% и более по сравнению с нормой) [8].

Абсорбция ЛПС из кишечника в циркуляцию. Образовавшиеся в результате гибели грамотрицательных микробов ЛПС абсорбируются из кишечника в общую циркуляцию. Возможны два механизма абсорбции: 1) транспорт с помощью хиломикрон; 2) фильтрация через узкие межклеточные стыки в эпителиальной выстилке.

Хиломикроны (ХМ) — крупные, богатые триглицеридами липопротеины, которые синтезируются в кишечном эпителии и транспортируют липиды пищи к периферическим тканям. ЛПС абсорбируются энтероцитами и транспортируются в аппарат Гольджи, где хранятся до их транслокации в циркуляцию [9]. Здесь ЛПС связываются с ХМ и происходит их последующая секреция в кровь. Данная модель транспорта ЛПС из просвета кишечника в кровь подтверждается исследованиями, в которых показано, что секреция ЛПС из человеческих эпителиальных клеток повышается при стимуляции их жирными кислотами, которые способствуют формированию ХМ и, напротив, блокируются, если ингибировать формирование ХМ [10].

Альтернативным путем проникновения ЛПС из просвета кишечника в циркуляцию является парацеллюлярный транспорт через узкие межклеточные стыки. Прочность стыков, а следовательно, кишечного барьера

ра зависит от степени экспрессии стыковочных белков (E-cadherin, β -catenin, ZO-1, claudin, occludin) и может снижаться при потреблении высокожировой диеты. В то же время модуляция кишечной микробиоты с помощью антибиотиков или введения пробиотиков, напротив, повышает прочность кишечного барьера [11].

Проникшие в кровь ЛПС связываются с TLRs клеток и инициируют в дальнейшем развитие субклинического воспаления.

Активация TLRs и воспалительных сигнальных путей клетки. TLRs — это большое семейство белков клеточной мембраны, которые присутствуют в различных клетках. TLRs являются важным компонентом врожденной иммунной системы, обуславливая ее способность определять присутствие и природу патогенов, т.е. обеспечивать первую линию защиты хозяина. Кроме того, данные рецепторы также стимулируют адаптивный иммунитет, индуцируя секрецию воспалительных цитокинов [12]. TLRs относятся к паттерн-распознающим рецепторам, реагирующим на составные элементы различных патогенов, так называемых молекулярных паттернов. Примерами молекулярных паттернов служат бактериальные липопroteины, ЛПС, пептидогликаны, РНК и ДНК. У человека идентифицировано 10 разных TLRs, а наиболее детально исследован TLR4, который представлен в жировой ткани в существенно больших количествах по сравнению с другими TLRs.

Для TLR4, представляющего собой одноцепочный трансмембранный белок, специфичным лигандом является ЛПС из стенки грамотрицательных бактерий [13]. TLR4 образует на клеточной поверхности молекулярный комплекс с его растворимым корецептором MD2 (миелоидный дифференцированный фактор-2) и становится связующим мостиком для ЛПС. Сформированный комплекс TLR4-MD2-ЛПС запускает активационный сигнал, проведение которого обеспечивается преимущественно молекулой адаптора MyD88 (миелоидный дифференцированный фактор-88). На конечном этапе внутриклеточных сигнальных путей находится нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B (Nuclear factor kappa B), который, перемещаясь из цитозоля в ядро клетки, стимулирует экспрессию генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины и другие компоненты иммунитета [14]. Таким образом, активация TLR4 посредством ЛПС приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов и развитию субклинического воспаления в различных тканях.

Субклиническое воспаление и механизмы развития инсулиновой резистентности

Хотя точные механизмы того, каким образом переплетаются воспалительные и инсулиновые сигнальные пути и как субклиническое воспаление способствует развитию ИР, предстоит еще выяснить, тем не менее установлено, что активация воспалительных путей, индуцированная ЛПС-TLR4, повышает экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота. Генерированный оксид азота вступает в реакцию с остатками цистеина для фор-

мирования аддукта S-нитрозиолов [15], который ингибирует инсулиновый сигнал через фосфорилирование субстрата 1 рецептора инсулина (IRS-1) по серину, что, в свою очередь, приводит к развитию ИР в печени, мышцах и жировой ткани [16].

Антидиабетический потенциал пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты

Пробиотики. Пробиотики — это класс микроорганизмов, которые при их потреблении в адекватных количествах могут вызывать терапевтический эффект [17]. Потребление пробиотиков стимулирует иммунную систему, снижает уровень холестерина крови, защищает от респираторных и кишечных заболеваний, редуцирует воспалительный ответ и оказывает противоопухолевое действие. Указанные эффекты пробиотиков обусловлены их способностью секретировать антимикробные субстанции, конкурировать с другими патогенами, укреплять кишечный барьер и модулировать иммунную систему [18]. Наиболее широко используемыми в профилактических и лечебных целях штаммами бактерий являются лактобациллы и бифидобактерии [19].

Показано, что пробиотики позитивно влияют на все этапы процесса субклинического воспаления, снижая в конечном итоге уровень гликемии и частоту развития диабета. Так, защитная функция эпителиального кишечного барьера значительно улучшалась при введении экспериментальным животным *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. gasseri* и *L. rhamnosus* [20], а *L. johnsonii* способствовала повышению у крыс числа Paneth клеток, являющихся составными элементами кишечного барьера, которые продуцируют антимикробные белки [21]. Кроме того, введение *L. johnsonii* крысам с наследственной предрасположенностью к диабету снижало у них частоту развития данной патологии через повышение экспрессии гена *claudin-1* (стыковочный белок) и снижение оксидативного стресса.

Добавление в корм крысам dahi традиционного для Индии ферментированного молока, содержащего *L. acidophilus*, *L. casei* и *L. lactis*, сопровождалось снижением гликемической кривой и падением HbA1c [22]. Данный продукт способствовал также снижению у животных уровня липидной перекисидации и HbA1c [23]. Пробиотик *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* 420 вызывал у крыс, находящихся на обогащенной жирами диете, снижение уровня воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β , ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1), ИЛ-6 в адипозной ткани, а также улучшал инсулиновую чувствительность [24]. Другой пробиотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, снижал активацию рецептора TLR4 и замедлял транслокацию NF- κ B к ядру, тем самым редуцируя степень субклинического воспаления [25].

Экспериментальные данные подтверждаются и результатами клинических исследований. Установлено, что модуляция КМ пробиотиками способствует снижению ИР индивидов через механизмы как связан-

ные, так и не связанные с воспалением. Так, ежедневное потребление 200 мл йогурта, содержащего 4×10^8 КОЕ (колониеобразующих единиц)/100 мл *Lactobacillus acidophilus*, 4×10^8 КОЕ/100 мл *Bifidobacterium bifidum* и 1 г/100 мл фруктоолигосахаридов приводило к снижению уровня глюкозы в крови у больных СД 2-го типа [26]. Потребление в течение 6 мес. йогурта, содержащего другой пробиотик (*B. lactis Bb 12*), способствовало снижению уровня глюкозы натощак и падению концентрации HbA1c. Указанные изменения сопровождались также повышением активности супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы [27].

Введение капсул, содержащих 10^{10} КОЕ *L. acidophilus NCFM*, в течение 4 нед. улучшало инсулиновую чувствительность у больных диабетом и здоровых людей [28]. Беременные женщины, получавшие интенсивные диетические консультации и пищевые добавки, содержащие 10^{10} КОЕ *L. rhamnosus GG* и 10^{10} КОЕ *B. lactis Bb 12*, демонстрировали улучшенную толерантность к глюкозе и сниженные уровни HbA1c по сравнению с контрольной группой [29]. В подобного рода исследованиях также показано, что рекомендации по питанию в сочетании с пробиотическими добавками снижают уровень глюкозы в крови в период беременности и вплоть до 12 мес. после рождения ребенка, редуцируя концентрацию инсулина и улучшая инсулиновую чувствительность более эффективно, нежели при диетических рекомендациях без сопровождения их пробиотическими добавками [30].

Пребиотики. Пребиотики являются неперевариваемыми ингредиентами пищи, которые проявляют полезные свойства через селективную стимуляцию роста или активности одного или ограниченного числа полезных бактерий в толстом кишечнике (например, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* за счет других групп кишечных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Clostridia* и *Enterobacteria*) [31].

Исследования показали, что пребиотики обладают значительным антидиабетическим терапевтическим потенциалом. Так, диетические инулиноподобные фруктаны, содержащиеся в различных овощах и фруктах, снижали гликемию у грызунов [32] и людей [33]. У здоровых волонтеров после 2-недельного приема этих пребиотиков (16 г/сут) увеличилось постпрандиальное высвобождение кишечных пептидов (в частности, GLP-1 и желудочного ингибиторного пептида), изменилось пищевое поведение (повысилось чувство сытости и уменьшилось потребление энергии), а также снизился уровень постпрандиальной гликемии [34]. Короткоцепочечный обогащенный инулин (10 г/сут) оказывал благотворное влияние на метаболизм глюкозы у больных СД 2-го типа женщин по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [35]. После 8-недельного вмешательства в группе инулина потребление общих калорий и количества жиров существенно уменьшилось, что коррелировало с уменьшением массы тела (–2,6 кг). В группе вмешательства значительно снизились также показатели высокочувствительного СРБ (–35,6%), TNF-α (–23%), ЛПС (–27,9%), глюкозы

(–15,1 мг/дл), HbA1c (–0,7 ммоль) и резистентности к инсулину (–39,5%) ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы гликемический статус существенно не изменился. В другом двойном слепом рандомизированном и контролируемом исследовании показано, что лечение пациентов с СД 2-го типа с использованием трансглюкозидазы (генерирует в кишечнике человека пребиотические волокна из пищевого крахмала) снижает уровень гипергликемии и массу тела [36].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В современной медицине ТФМ была впервые успешно использована в 1958 г. при лечении псевдомембранозного колита [37]. С тех пор ТФМ признана в качестве эффективного терапевтического средства при лечении инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника, а в последние годы — и других заболеваний, в том числе метаболических. Полагают, что его терапевтический потенциал заключается в способности быстро восстанавливать нарушенный состав бактериальной флоры в толстой кишке [38, 39].

Исследования, выполненные ранее на мышах и людях, выявили связь дисбиоза кишечника с ожирением: при ожирении отмечалось относительное преобладание в кишечнике *Firmicutes* (вредные бактерии) и соответствующее снижение числа *Bacteroidetes* (полезные бактерии) [40]. В 2004 г. исследователи обнаружили, что изменения микробиоты у мышей приводят к повышению их жировой массы тела: так, микробиота мышей с генетическим ожирением, пересаженная стерильным (germ-free) мышам, способствовала 60% повышению у последних жировой массы тела и развитию инсулиновой резистентности в течение 2 нед., несмотря на снижение потребления корма на 29% и повышенную двигательную активность на 27% по сравнению с контрольными протобиотными мышами [41]. Эти данные свидетельствовали о возможности переноса фенотипа ожирения от одних животных другим, и что КМ может быть одним из факторов, оказывающих влияние на развитие ожирения.

Основываясь на этих данных, A. Vrieze и соавт. [42] провели рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование у инсулинорезистентных мужчин с метаболическим синдромом. При этом одна группа пациентов получала аутологичные, а другая — аллогенные фекальные инфузии от худых здоровых доноров. Полезные метаболические эффекты наблюдались в группе, получившей трансплантат от худых доноров: в частности, у них значительно улучшилась периферическая (мышечная) чувствительность к инсулину. Это сопровождалось существенным увеличением кишечного микробного разнообразия и отчетливым повышением в составе КМ уровня бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* в фекалиях и *Eubacterium* в тонком кишечнике. Было также обнаружено, что не все трансплантаты от худых доноров обладают способностью повышать чувствительность к инсулину у реципиентов: если ТФМ от некоторых доноров (суперфекальные доноры) значительно повышала чувствительность к инсулину у реципиентов, то ТФМ от других худых доноров не оказывала

никакого эффекта. В связи с этим было предположено, что в основе «суперфекального донорства» лежит фактор наличия в фекалиях донора больших количеств бутиратпродуцирующих бактерий. В последующем связь между микробным разнообразием и количеством бутиратпродуцирующих бактерий была подтверждена в двух больших метагеномных исследованиях: в обоих исследованиях обнаружено снижение бутиратпродуцирующих бактерий, а именно *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* в составе КМ больных СД 2-го типа по сравнению со здоровыми лицами [43,44].

Хотя опубликованных исследований по ТФМ у больных СД 2-го типа в литературе еще нет (такие исследования только в стадии планирования или начальной фазы реализации), тем не менее уже сегодня можно уверенно говорить о том, что технология трансплантации фекальной микробиоты имеет большой потенциал для лечения ИР и больных СД 2-го типа.

Заключение

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать однозначное заключение о том, что модуляция микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков и ТФМ обладает значительным антидиабетическим потенциалом и может стать в перспективе эффективным средством профилактики и терапии ИР и СД 2-го типа. Хотя молекулярные механизмы антидиабетической эффективности этих корригирующих дисбиоз терапевтических средств не полностью ясны, тем не менее на основе приведенных выше данных можно полагать, что они могут быть связаны с редукцией окислительного стресса, иммуномодуляцией, снижением субклинического воспаления и модификацией кишечной микробиоты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (blood glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet*. 2011;378: 31–40.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилава Л.Д. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):24–42. [Demidova T.Y., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Kharchilava L.D. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):24–42. (In Russian)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42
- Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(10):104–109. [Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. Dietary fiber is a reliable and apparent element of treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: an easy solution to a complicated problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):104–109. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-104-109
- Canani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–1481.
- Erridge C., Attina T., Spickett C.M. et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1286–1292.
- Nolan J.P., Hare D.K., McDevitt J.J. et al. In vitro studies of intestinal endotoxin absorption. I. Kinetics of absorption in the isolated everted gut sac. *Gastroenterology*. 1977;72:434–439.
- Neal M.D., Leaphart C., Levy R. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J. Immunol.* 2006;176: 3070–3079.
- Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292(3):E740–E747.
- Hornef M.W., Frisan T., Vanderwalle A. et al. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2002;195:559–570.
- Ghoshal S., Witta J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 2009;50:90–97.
- Canani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–1481.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428–435.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001;1:135–145.
- Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:84–91.
- Stamler J.S., Toone E.J., Lipton S.A. et al. (S)NO signals: translocation, regulation, and a consensus motif. *Neuron*. 1997;18:691–696.
- Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю. и др. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациентов с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):114–120. [Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu. et al. Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):114–120. (In Russian)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120
- WHO — World Health Organization: evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Geneva. Cordoba, Argentina: WHO: 2001.
- Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv. Exp. Med. Bio.* 2008;606:423–454.
- Prasad J., Gill H.S., Smart J.B. et al. Selection and characterization of Lactobacillus and Bifidobacterium strains for use as probiotics. *Int. Dairy J.* 1998; 8:993–1002.
- Hummel S., Veltman K., Cichon C. et al. Differential Targeting of the E-Cadherin/β-Catenin Complex by Gram-Positive Probiotic Lactobacilli Improves Epithelial Barrier Function. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012;78:1140–1147.
- Jabri B., Ebert E. Human CD8+ intraepithelial lymphocytes: a unique model to study the regulation of effector cytotoxic T lymphocytes in tissue. *Immunol. Rev.* 2007;215:202–214.
- Yadav H., Jain S., Sinha P.R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei in high fructose fed rats. *Nutrition*. 2007;23:62–68.
- Yadav H., Jain S., Sinha P.R. The effect of probiotic Dahi Containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei on Gastropathic Consequences in Diabetic Rats. *J. Med. Food*. 2008;11:62–68.
- Amar J., Chabo C., Waget A. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 2001;3:559–572.
- Lee S.K., Yang K.M., Cheon J.H. et al. Anti-inflammatory mechanism of Lactobacillus rhamnosus GG in lipopolysaccharide-stimulated HT-29 cell. *Korean J. Gastroenterol.* 2012;60:86–93.
- Moroti C., Souza Magri L.F., Costa M.R. et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol le-

- vels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2012;11:29.
27. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28:539–543.
28. Andreasen A.S., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2010;2010:1831–1838.
29. Luoto R., Laitinen K., Nermes M. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1792–1799.
30. Latinen K., Poussa T., Isolauri E. Probiotics and dietary counseling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomized controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2009;101:1679–1687.
31. Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;29:508–518.
32. Cani P.D., Knauf C., Iglesias M.A. et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagonlike peptide 1 receptor. *Diabetes.* 2006;55:1484–1490.
33. Bonsu N.K., Johnson C.S., McLeod K.M. Can dietary fructans lower serum glucose? *J. Diabetes.* 2011;3:58–66.
34. Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1236–1243.
35. Dehghan P., Pourghassem Gargari B., Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2014;30:418–423.
36. Sasaki M., Ogasawara N., Funaki Y. et al. Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMS Gastroenterol.* 2013;13:81.
37. Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;36:503–516.
38. Smits L.P., Bouter K.E.C., de Vos W.M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2013;145:946–953.
39. Koortte R.S., Vrieze A., Holleman F. et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14:112–120.
40. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(10):994–1002.
41. Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M. et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44(8):551–561.
42. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913–916.
43. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaev I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498:99–103.
44. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55–60.

Поступила 26.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Аенович (Aitbaev Kubanych A.) — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, старший преподаватель Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина, нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Муркамилова Жамила Абдиалимовна (Murkamilova Zhamila A.) — заочный аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупова Турсуной Фуркатовна (Yusupova Tursunoy F.) — студентка 5-го курса медицинского факультета Ошского государственного университета

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Захаров И.С.¹, Шмидт А.А.¹, Пронский И.А.¹, Бескровный С.В.¹, Абашинов В.Г.²**ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ:
ИМЕЕТСЯ ЛИ КАКАЯ-ТО СВЯЗЬ?**¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

В статье представлен системный анализ научных публикаций, касающихся влияния комбинированных гормональных контрацептивов на риск развития рака шейки матки. Для литературного поиска были использованы следующие базы данных: PubMed, Cochrane, Google Scholar, elibrary.ru. Ключевыми словами и их комбинациями явились «рак шейки матки», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «контрацепция», «комбинированные оральные контрацептивы», «гормональные контрацептивы». Проанализировано 147 научных публикаций, среди которых, используя критерии включения и исключения, было отобрано 10. На основании проанализированной литературы сделан вывод о том, что длительный прием комбинированных оральных контрацептивов на фоне персистенции вируса папилломы человека повышает риск развития рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; вирус папилломы человека; контрацепция; гормональные контрацептивы; комбинированные оральные контрацептивы.

Для цитирования: Захаров И.С., Шмидт А.А., Пронский И.А., Бескровный С.В., Абашинов В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки: имеется ли какая-то связь? *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):194–97.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-194-197>

Для корреспонденции: Захаров Игорь Сергеевич — e-mail: isza@mail.ru

Zakharov I.S.¹, Schmidt A.A.¹, Pronsky I.A.¹, Beskrovny S.V.¹, Abashin V.G.²**HORMONAL CONTRACEPTION AND CERVICAL CANCER: DOES THE CORRELATION EXIST?**¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The article presents a systematic analysis of scientific publications concerning the effect of combined hormonal contraceptives on the risk of the development of cervical cancer. The following databases were used for literary search: PubMed, Cochrane, Google Scholar, elibrary.ru. Key words and their combinations were: “cervical cancer”, “cervical intraepithelial neoplasia”, “human papillomavirus”, “contraception”, “combined oral contraceptives”, “hormonal contraceptives”. 147 scientific publications have been analyzed, and 10 of them have been selected with the use of I/E criteria. Based on the analyzed literature, a conclusion was made. Long-term use of combined oral contraceptives against the background of persistence of the human papillomavirus increases the risk of developing cervical cancer.

Key words: cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; contraception; hormonal contraceptives; combined oral contraceptives.

For citation: Zakharov I.S., Schmidt A.A., Pronsky I.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G. Hormonal contraception and cervical cancer: does the correlation exist? *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):194–197.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-194-197>

For correspondence: Igor S. Zakharov — e-mail: isza@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.12.2022

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Частота выявления РШМ в России с 2008 по 2018 г. выросла на 22,3% и составила 22,57 случая на 100 000 женщин. Важно отметить, что несмотря на организацию профилактических осмотров, направленных на раннее выявление онкопатологии, удельный вес запущенных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) превышает 30%. В 2021 г. активно выявленный РШМ в России составил лишь 34,7% [1]. В структуре причин смерти от онкопатологии злокачественные новообразования шейки матки занимают 10-е место [2].

Ключевую роль в механизме развития данного заболевания играют высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). К важным факторам формирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и РШМ относятся табакокурение, незащищенный половой контакт, частая смена половых партнеров и инфекции, передающиеся половым путем. В ранней диагностике патологии шейки матки ведущее место занимают цитологический скрининг и определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции [3].

Необходимо отметить, что пик заболеваемости РШМ приходится на возраст 40–49 лет — период, когда необходима надежная контрацепция. В связи с этим в настоящее

время продолжается дискуссия о влиянии гормональных контрацептивов (ГК) на риск возникновения РШМ.

В медицинских критериях приемлемости использования методов контрацепции, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения, в зависимости от определенного заболевания (состояния) основные методы предохранения от нежеланной беременности разделены на четыре категории:

- 1-я категория — состояния, при которых нет ограничений для использования данного метода контрацепции;
- 2-я категория — состояния, при которых преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками;
- 3-я категория — состояния, при которых теоретические или доказанные риски, как правило, преобладают над преимуществами использования метода;
- 4-я категория — состояния, при которых применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

В указанном выше руководстве говорится о снижении риска развития рака яичников и эндометрия при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В то же время в нем нет однозначной позиции относительно влияния гормональных контрацептивов на риск развития РШМ. С одной стороны, цервикальные интраэпителиальные неоплазии и РШМ при планируемом лечении относятся ко 2-й категории состояний при использовании гормональных методов контрацепции. С другой стороны, отмечено, что существуют теоретические опасения по поводу возможного влияния гормональных контрацептивов на прогноз существующего РШМ. Кроме того, указано, что у женщин с персистирующим вирусом папилломы человека длительный прием комбинированных гормональных контрацептивов (от пяти лет и более) может увеличить риск развития карциномы *in situ* и инвазивной карциномы шейки матки [4]. В отношении только прогестагенсодержащих контрацептивов, в состав которых входят левоноргестрел или этоноргестрел, в том числе гормонсодержащих внутриматочных средств и имплантов, подобные риски не отмечены [5].

Таким образом, вопрос рациональности назначения гормональных контрацептивов у женщин, имеющих высокий риск развития РШМ, остается открытым, что и определило цель настоящего системного анализа.

Цель исследования — на основании литературного поиска и обобщения полученных данных сформировать современное представление о влиянии гормональных контрацептивов на риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки.

Материал и методы

При проведении исследования было проанализировано 147 научных публикаций в поисковых системах PubMed, Cochrane, Google Scholar и elibrary.ru по ключевым словам и их комбинациям «рак шейки матки», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «контрацепция», «гормональные

контрацептивы», «комбинированные оральные контрацептивы». Критериями включения статей в системный обзор были публикация статьи не ранее 2017 г., импакт-фактор журнала не ниже 2,5, возраст пациенток не менее 18 лет, отсутствие клинически подтвержденных онкологических заболеваний на начало исследований. Критерии исключения были следующими: публикация статьи раньше 2017 г., импакт-фактор журнала ниже 2,5, изучение других методов контрацепции без сравнения с гормональными, клинически подтвержденные онкологические заболевания у пациентов на начало исследований. Также были исключены статьи с систематическими ошибками, малой выборкой и описанием единичных клинических случаев или серии. В конечном итоге в исследование было включено 10 статей, соответствующих критериям включения и исключения.

Результаты

В настоящее время существуют публикации, демонстрирующие важную роль эстрогенов в патогенезе цервикального рака. Так, S. Fischer и соавт. из Цюрихского университета в исследовании, опубликованном в 2022 г., выяснили, что у женщин, имеющих ВПЧ-положительный тест и принимающих КОК, были более высокие показатели утреннего и суточного эстрадиола по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. Авторы объясняют подобные результаты тем фактом, что эстрогены влияют на пролиферацию и созревание эпителиальных клеток шейки матки и, возможно, на репликацию вируса, это в свою очередь приводит к большему количеству вирусных копий ДНК, что способствует увеличению частоты положительного результата ВПЧ-теста [6]. В то же время, анализируя дизайн данного исследования, необходимо отметить небольшой объем выборки, которая составила 39 человек.

M. Skorstensgaard и соавт. [7] провели когортное исследование с выборкой более 250 тыс. человек, в котором сравнили риск развития предраковых состояний и РШМ в зависимости от используемого метода контрацепции. Были изучены 3 когорты женщин в возрасте от 26 до 50 лет: 60 551 человек, которые использовали гормонсодержащие внутриматочные контрацептивы (ГВМК), 30 303 женщины, применяющие медьсодержащий внутриматочный контрацептив (МВМК), и 165 627 обследуемых, предохраняющихся оральными контрацептивами (ОК). В результате были получены следующие данные: статистически значимых различий в риске развития CIN III и РШМ у женщин, использующих гормональные или медьсодержащие ВМК, выявлено не было: $aRR = 1,08$, 95% ДИ 0,94–1,22, но отмечен более высокий риск CIN I при применении ГВМК по сравнению с МВМК: $aRR = 1,15$, 95% ДИ 1,03–1,27. При сравнении лиц, применяющих внутриматочные средства контрацепции, с женщинами, использующими оральные контрацептивы, риск развития РШМ был ниже у предохраняющихся ВМК.

В то же время в метаанализе, проведенном в 2017 г., где было проанализировано 16 исследований случай–

контроль, включивших 15 619 пациентов, авторы делают заключение о том, что прием ОК не влияет на риск развития РШМ (OR = 1,12, 95% ДИ 0,90–1,38) [8]. Данные выводы метаанализа получены на основании сравнения показателей отношения шансов (odds ratio – OR) каждого проанализированного исследования. В подгруппах, разделенных по длительности применения ОК (менее 5 лет, 5–10 лет, более 10 лет), также не было выявлено связи между длительностью применения ОК и риском развития РШМ: менее 5 лет — OR = 0,84, 95% ДИ 0,68–1,04; 5–10 лет — OR = 1,06, 95% ДИ 0,66–1,71; свыше 10 лет — OR = 1,25, 95% ДИ 0,76–2,06. В то же время авторы отмечают повышенный риск возникновения РШМ при использовании ОК в азиатских популяциях.

Н. Ху и соавт. [9] в исследовании случай–контроль, включавшем 4522 человека, изучали влияние ОК и курения на развитие интраэпителиальной неоплазии шейки матки у невакцинированных от ВПЧ женщин в возрасте 30–44 лет. По результатам работы авторы пришли к заключению о том, что женщины, использующие ОК, имели большие риски развития CIN II/III, чем те, которые никогда их не использовали (OR = 1,50, 95% ДИ 1,03–2,17). Риск возрастал по мере продолжения применения контрацептивов: менее 10 лет — OR = 1,13, 95% ДИ 0,73–1,75; 10–14 лет — OR = 1,51, 95% ДИ 1,00–2,72; 15 лет и более — OR = 1,82, 95% ДИ 1,22–2,72. У курящих был более высокий риск образования CIN II/III (OR = 1,43, 95% ДИ 1,14–1,80), который пропорционально возрастал в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет.

С. Asthana и соавт. [10] в своем систематическом обзоре исследовали вопрос влияния ОК на риск развития РШМ. Работа включала в себя 14 исследований случай–контроль и 5 когортных. Общий риск инвазивного рака у женщин с неизвестным ВПЧ-статусом, принимающих ОК, оказался статистически значимо высоким (OR = 1,51, 95% ДИ 1,35–1,68). Аденокарцинома, карцинома пещеристых тел и карцинома *in situ* имели связь с приемом оральных контрацептивов (OR = 1,77, 95% ДИ 1,4–2,24; OR = 1,29, 95% ДИ 1,18–1,42; OR = 1,7 95% ДИ, 1,18–2,44 соответственно).

Л. Loorik и соавт. в 2019 г. [11] опубликовали ретроспективное когортное исследование, в котором сравнили риск развития CIN III и РШМ у лиц, использующих ОК и ВМК. Было обследовано 702 037 женщин, которые использовали ОК или ВМК в среднем около 9,7 года. Применение ВМК было ассоциировано с меньшим риском возникновения CIN III и РШМ (RR = 1,51, 95% ДИ 1,32–1,74), чем оральных контрацептивов. При применении ОК вероятность развития CIN была RR = 2,77, 95% ДИ 2,65–3,00, а РШМ — RR = 2,06, 95% ДИ 1,52–2,79.

По данным эпидемиологического исследования R. Hull и соавт. [12], в котором изучалась распространенность РШМ, было проанализировано около 11 млн женщин. Как один из эпигенетических факторов формирования РШМ рассматривались ОК, однако авторы исследования склоняются к мнению о том, что более значимыми факторами риска являются табакокурение, высокая рождаемость и низкая информированность на-

селения о рисках новообразований и методах контрацепции. Также было отмечено, что негроидная раса более склонна к развитию РШМ. Авторы указывают на частую встречаемость ВИЧ и ВПЧ в изучаемых ими популяциях. В свою очередь сочетанное воздействие указанных инфекций усиливает риск развития РШМ.

В поперечном исследовании М. Getinet и соавт. [13] было проанализировано 340 женщин с предраковыми состояниями шейки матки. Средний возраст обследуемых составил $37,11 \pm 9,3$ года. Было определено, что основными факторами развития CIN были длительное (более 5 лет) применение ОК (отношение скорректированных шансов, AOR, составило 9,11 (95% ДИ 1,14–72,8), трансмиссивные половые инфекции в анамнезе (AOR = 3,40, 95% ДИ 1,32–8,78), ВИЧ-положительный статус (AOR = 4,89, 95% ДИ 1,54–15,49) и большое количество половых партнеров (AOR = 9,87, 95% ДИ 1,38–70,4).

I. Adhikari и соавт. [14] исследовали 2399 женщин Финляндии на предмет влияния ОК на развитие атипии шейки матки. Сравнив группу курящих женщин, которые никогда не использовали ОК, с группой, где испытуемые принимали ОК более одного года, авторы статистически значимых различий не нашли.

D. Pragout и соавт. [15] в своем исследовании делают следующие выводы: комбинированные ГК ассоциированы с увеличением риска образования рака молочной железы, в то же время гормональная контрацепция снижает риск образования рака эндометрия, яичников, лимфатической и кровеносной системы, при этом протективный эффект сохраняется и после прекращения использования ГК. Также ГК уменьшают вероятность образования колоректального рака. Авторы подчеркивают, что информирование о рисках новообразований должно являться частью работы с пациентами, желающими использовать гормональную контрацепцию. Тем не менее данная информация не должна звучать как догма в процессе выбора у женщин, не имеющих предрасположенности к онкопатологии. По мнению авторов, контрацепция необходима во время и после лечения онкологической патологии у лиц до наступления менопаузы. Специфические тромбозоболоческие, иммунологические осложнения, а также рвота и недомогание, возникающие на фоне онкологических заболеваний, должны быть взяты во внимание при выборе метода контрацепции. Все виды ГК противопоказаны при диагностированном раке молочной железы независимо от гистологического вида опухоли. На данный момент в литературе недостаточно информации к ограничению гормональной или негормональной контрацепции при колоректальном раке и раке щитовидной железы, а также для выбора метода контрацепции после перенесенного рака шейки матки, рака легкого, меланомы и опухоли центральной нервной системы.

Заключение

В настоящее время в медицинской литературе встречаются две основные точки зрения на вероятность развития рака шейки матки при использовании комбини-

рованных гормональных контрацептивов. Одна часть исследователей склоняется к мнению, что комбинированные оральные контрацептивы могут вызывать рак шейки матки, другая настаивает на том, что данный способ контрацепции не влияет значимо на развитие цервикальных новообразований. Необходимо продолжать дальнейшее исследование влияния гормональной контрацепции на риск формирования рака шейки матки наряду с другими эпигенетическими факторами, такими как табакокурение, частая смена половых партнеров, возраст начала половой жизни и инфицирование вирусом папилломы человека.

В то же время проведенный нами систематический анализ научных публикаций за последние 5 лет продемонстрировал высокую вероятность развития рака шейки матки при длительном применении гормональных контрацептивов на фоне персистенции вируса папилломы человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва, 2022:239. [The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow, 2022:239. (In Russian)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Москва, 2019:250. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow, 2019:250. (In Russian)].
3. Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019;78(3):37–40. [Yelgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Zakharov I.S. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and child in Kuzbass*. 2019;78(3):37–40. (In Russian)].
4. Smith J.S. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:1159–1167.
5. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015:192.
6. Fischer S., Kuebler U., Abbruzzese E., Breymann C., Mernone L., Ehlert U. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence. *BMC Cancer*. 2022;22(1):145. DOI: 10.1186/s12885-022-09247-3. PMID: 35123443; PMCID: PMC8818138.
7. Skorstengaard M., Lynge E., Napolitano G., Blaakær J., Bor P. Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. *Hum. Reprod.* 2021;36(7):1796–1807. DOI: 10.1093/humrep/deab066. PMID: 33974685; PMCID: PMC8213448.
8. Peng Y., Wang X., Feng H., Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(5):913–922. DOI: 10.1111/jog.13291.
9. Xu H., Egger S., Velentzis L.S., O'Connell D.L., Banks E., Darlington-Brown J., Canfell K., Sitas F. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:162–169. DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.013.
10. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;247:163–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014.
11. Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W., Massuger L., Bekkers R., Siebers A.G. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur. J. Cancer*. 2020;124:102–109. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
12. Hull R., Mbele M., Makhafola T., Hicks C., Wang S.M., Reis R.M., Mehrotra R., Mkhize-Kwitshana Z., Kibiki G., Bates D.O., Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol. Lett.* 2020;20(3):2058–2074. DOI: 10.3892/ol.2020.11754.
13. Getinet M., Taye M., Ayinalem A., Gitie M. Precancerous Lesions of the Cervix and Associated Factors among Women of East Gojjam, Northwest Ethiopia, 2020. *Cancer Manag. Res.* 2021;13:9401–9410. DOI: 10.2147/CMAR.S338177.
14. Adhikari I., Eriksson T., Luostarinen T., Lehtinen M., Apter D. The risk of cervical atypia in oral contraceptive users. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2018;23(1):12–17. DOI: 10.1080/13625187.2018.1431214.
15. Pragout D., Laurence V., Baffet H., Raccach-Tebeka B., Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF [Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018;46(12):834–844. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.010.

Поступила 27.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Захаров Игорь Сергеевич (Zakharov Igor S.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-9848-4714>

Пронский Илья Александрович (Pronsky Ilya A.) — курсант 6-го курса, ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-7644-5095>

Бескровный Сергей Васильевич (Beskrovny Sergey V.) — канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Viktor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <http://orcid.org/0000-0002-8199-5315>

Голоунина О.О.¹, Фадеев В.В.¹, Белая Ж.Е.²

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, 117292, Москва, Россия

Саркопения — прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, сопровождающееся потерей мышечной массы и снижением мышечной функции с увеличением риска неблагоприятных событий. Длительное время потеря мышечной массы и функции исследовалась как клинический симптом при тяжелых заболеваниях и состояниях в онкологии, эндокринологии, ревматологии и при ряде других системных заболеваний. Однако с ростом продолжительности жизни и старением населения саркопения как самостоятельное заболевание, ассоциированное с возрастом, приходит в общую врачебную практику и вносит существенный вклад в показатели инвалидизации и летальности. К настоящему времени различными международными исследовательскими группами предложено несколько определений саркопии, методов скрининга и критериев диагностики этого заболевания. В обзоре представлена эволюция определений и диагностических критериев саркопии и тяжелой саркопии. Рассматриваются изменения алгоритма диагностики саркопии согласно последним рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопии у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People, EWGSOP) второго пересмотра, опубликованным в 2018 г. (EWGSOP2), а также результаты консенсусов Американского общества гериатров и Международной группы по изучению саркопии. Обобщены методы оценки мышечной массы, мышечной силы и функции скелетных мышц, пороговые значения и диагностические критерии саркопии ведущих международных исследовательских групп, а также результаты работы исследователей по адаптации тестов оценки саркопии в российской практике.

Ключевые слова: саркопения; мышечная масса; мышечная сила; физическая работоспособность; рекомендации; EWGSOP; пожилые люди.

Для цитирования: Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Современные рекомендации по диагностике саркопии. Клиническая медицина. 2023;101(4–5):198–207. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207>

Для корреспонденции: Голоунина Ольга Олеговна — e-mail: olga.golounina@mail.ru

Golounina O.O.¹, Fadeev V.V.¹, Belaya Zh.E.²

MODERN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS OF SARCOPENIA

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

²The National Medical Research Center for Endocrinology, 117292, Moscow, Russia

Sarcopenia is a progressive generalized skeletal muscle disease characterized by loss of muscle mass and decreased muscle function with an increased risk of adverse events. For a long time, loss of muscle mass and function has been studied as a clinical symptom in severe diseases and conditions in oncology, endocrinology, rheumatology, and a number of other systemic diseases. However, with the increase in life expectancy and aging of the population, sarcopenia, as an independent age-associated disease, comes into general medical practice and makes a significant contribution to the rates of disability and mortality. To date, several definitions of sarcopenia, screening methods and diagnostic criteria for this disease have been proposed by various international research groups. This review presents evolution of definitions and diagnostic criteria for sarcopenia and severe sarcopenia. Changes in the algorithm for sarcopenia diagnostics according to the latest recommendations of the European Working Group on Sarcopenia for Older People (EWGSOP) second revision, published in 2018 (EWGSOP2), as well as the results of the consensus of the American Geriatric Society and the International Group on study of sarcopenia. This review summarizes practical issues regarding methods for assessing muscle mass, muscle strength and skeletal muscle function, diagnostics threshold for sarcopenia from leading international research groups, as well as the results of researchers' work on adapting tests for assessing sarcopenia in Russia.

Key words: sarcopenia; muscle mass; muscle strength; physical performance; recommendations; EWGSOP; older people.

For citation: Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Zh.E. Modern guidelines for the diagnosis of sarcopenia. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):198–207. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207>

For correspondence: Olga O. Golounina — e-mail: olga.golounina@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.12.2022

Процесс старения вызывает значительные изменения во многих тканях и органах, приводит к постепенному сокращению резерва адаптационных возможностей, формированию состояния хрупкости [1]. Саркопения является одним из гериатрических синдромов и ассоциируется со старением организма.

Саркопения определяется в литературе как синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы скелетных мышц с частотой 5–13% у людей в возрасте 60–70 лет и 11–50% у людей старше 80 лет [2]. Высокая значимость изучения вопросов диагностики, скрининга, патогенеза, методов лечения саркопии вытекает из ее

влияния на клинические исходы — инвалидизацию, госпитализацию, заболеваемость и смертность. Саркопения увеличивает риск падений и переломов [3, 4], ухудшает способность выполнять повседневную деятельность, ассоциируется с кардиологическими и респираторными заболеваниями, когнитивными нарушениями, способствует снижению качества жизни, потере независимости или необходимости в долгосрочном уходе и госпитализации [5]. Метаанализ С. Beaudart и соавт. [6] показал, что саркопения оказывала более сильное влияние на людей в возрасте 79 лет и старше в сравнении с более молодыми людьми ($p = 0,02$) и связана не только со снижением мышечной функции (отношение шансов (ОШ) 3,03, 95% ДИ 1,80–5,12), но и с более высокой смертностью (ОШ 3,596, 95% ДИ 2,96–4,37).

Определения, классификации и эволюция диагностических критериев саркопии

Саркопения имеет несколько определений и диагностических критериев, разработанных крупными исследовательскими группами (табл. 1).

В 1988 г. на конференции в Альбукерке (штат Нью-Мексико, США) Rosenberg предложил определение саркопии как возрастное снижение мышечной массы [7]. Позже Baumgartner ввел понятие «индекс массы скелетных мышц», который представлял собой аппендикулярную массу скелетных мышц конечностей, деленную на квадрат роста в метрах, и определил саркопию как индекс массы скелетных мышц ниже двух стандартных отклонений от среднего значения [8]. Позднее определение саркопии исключительно с точки зрения уменьшения мышечной массы было пересмотрено, поскольку снижение мышечной силы считалось более значимым, чем потеря массы скелетных мышц у пожилых людей, и в большей степени отражало функциональную инвалидность и смертность [9].

Накопленные научные и клинические данные привели к тому, что в 2010 г. под эгидой Европейской рабочей группы по саркопии у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People, EWGSOP) при участии Европейского гериатрического общества (European Geriatric Medicine Society), Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region) и Международной ассоциации питания и старения (International Association of Nutrition and Aging) был создан первый европейский согласительный консенсус, который впервые разработал клиническое определение саркопии и диагностические критерии [10]. Саркопения рассматривалась как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как снижение физических возможностей и качества жизни, а также к преждевременной смерти [10]. Это определение способствовало прогрессу в выявле-

нии и уходе за людьми с риском саркопии или с саркопией.

EWGSOP предложила три диагностических критерия саркопии, основанных на мышечной массе, мышечной силе и мышечной функции (физической работоспособности) [10]. Низкая мышечная масса определялась индексом массы скелетной мускулатуры менее 8,9 кг/м², низкая мышечная сила — по силе сжатия кисти менее 30 кг у мужчин и 20 кг у женщин, низкая мышечная функция — по скорости ходьбы менее 0,8 м/с. Для постановки диагноза саркопии необходимо было наличие сниженной мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и расы в сочетании с низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции. EWGSOP предложила классифицировать тяжесть изменения состояния скелетных мышц на три категории: пресаркопения, саркопения и тяжелая саркопения. Пресаркопения характеризуется только уменьшением мышечной массы без влияния на мышечную силу или физическую работоспособность, при саркопии происходит уменьшение объема и силы скелетной мускулатуры, тяжелая саркопения сопровождается присоединением к указанным выше проявлениям низкой физической работоспособности.

В 2011 г. Международная рабочая группа по саркопии (International Working Group on Sarcopenia, IWGS) сформулировала международное определение саркопии [11]. В соответствии с IWGS саркопия диагностируется при подтверждении низкой скорости ходьбы и снижении мышечной массы. Согласно критериям EWGSOP и IWGS мышечная масса может быть определена с помощью индекса аппендикулярной массы скелетной мускулатуры, которая представляет собой сумму скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей и/или индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры (отношение аппендикулярной массы скелетной мускулатуры в килограммах к квадрату роста в метрах) на основе результатов проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Значения аппендикулярной массы скелетной мускулатуры для мужчин ≤ 20 кг, для женщин ≤ 15 кг, а также индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры $\leq 7,26$ кг/м² у мужчин и $\leq 5,45$ кг/м² у женщин указывают на наличие саркопии.

Однако западные диагностические критерии не могут быть полностью применимы к азиатам. Они обычно ниже ростом, имеют больше жировой массы и ведут более физически активный образ жизни. В связи с этим в 2014 г. Азиатская рабочая группа по саркопии (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) выпустила свои региональные рекомендации для поддержки исследований саркопии в Азии [12]. AWGS предложила алгоритм выявления и диагностики саркопии, основанный на азиатских данных, который руководствовался EWGSOP, но четко определил пороговые значения для отдельных диагностических методов [12]. Например, при измерении мышечной массы методом DXA AWGS рекомендует пороговые значения 7,0 кг/м² для мужчин и 5,4 кг/м²

Таблица 1

Определения саркопении и диагностические критерии различных международных исследовательских групп

Рабочая группа	EWGSOP2	AWGS2	FNIN	AWGS1	2011	EWGSOP1
Год	2018	2019	2014	2014	2011	2010
Определение саркопении	Саркопения определяется как низкая сила сжатия кисти и низкая мышечная масса	Саркопения определяется как сочетание низкой мышечной массы с низкой силой сжатия кисти или низкой скоростью ходьбы	Саркопения определяется как низкая мышечная масса и низкая сила сжатия кисти	Саркопения определяется как сочетание низкой мышечной массы с низкой силой сжатия кисти или низкой скоростью ходьбы	Саркопения определяется как сочетание низкой мышечной массы и низкой скорости ходьбы	Саркопения определяется как сочетание низкой мышечной массы с низкой силой сжатия кисти или низкой скоростью ходьбы
Мышечная масса	Мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 6,0 кг/м ² (DXA)	Мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,4 кг/м ² (DXA)	Мужчины < 19,75 кг; женщины < 15,02 кг (DXA)	Мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,4 кг/м ² (DXA)	Мужчины < 7,23 кг/м ² ; женщины < 5,67 кг/м ² (DXA)	Мужчины < 7,26 кг/м ² ; женщины < 5,5 кг/м ² (DXA)
Сила сжатия кисти	Мужчины < 27 кг; женщины < 16 кг	Мужчины < 28 кг; женщины < 18 кг	Мужчины < 26 кг; женщины < 16 кг	Мужчины < 26 кг; женщины < 18 кг	–	Мужчины < 30 кг; женщины < 20 кг
Скорость ходьбы (мышечная работоспособность)	Мужчины и женщины < 0,8 м/с	Мужчины и женщины < 1,0 м/с	Мужчины и женщины < 0,8 м/с	Мужчины и женщины < 0,8 м/с	Мужчины и женщины < 1,0 м/с	Мужчины и женщины < 0,8 м/с
Критерии вероятной саркопении	Низкая мышечная сила: 1) сила сжатия кисти: мужчины < 27 кг; женщины < 16 кг; 2) тест 5-кратного подъема со стула > 15 с	Низкая мышечная сила ± снижение физической работоспособности: 1) сила сжатия кисти: мужчины < 28 кг; женщины < 18 кг; 2) тест 5-кратного подъема со стула > 12 с	–	–	–	–
Критерии саркопении	Низкая мышечная сила в сочетании с низкой мышечной массой: 1) аппендикулярная мышечная масса: мужчины < 20 кг; женщины < 15 кг; 2) аппендикулярная мышечная масса/рост ² : мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,4 кг/м ² (БИА) ИЛИ (2) Низкая физическая работоспособность: 1) тест с 6-минутной ходьбой < 1,0 м/с; 2) тест 5-кратного подъема со стула ≥ 12 с; 3) SPPB ≤ 9 баллов	(1) Низкая мышечная сила в сочетании с низкой аппендикулярной мышечной массой: аппендикулярная мышечная масса/рост ² : мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,4 кг/м ² (БИА) ИЛИ (2) Низкая физическая работоспособность: 1) тест с 6-минутной ходьбой < 1,0 м/с; 2) тест 5-кратного подъема со стула ≥ 12 с; 3) SPPB ≤ 9 баллов	Слабость в сочетании с низкой мышечной массой: 1) сила сжатия кисти: мужчины < 26 кг; женщины < 16 кг; 2) аппендикулярная мышечная масса/ИМТ: мужчины < 0,789; женщины < 0,512	Низкая мышечная масса, мышечная сила, снижение физической работоспособности: (1) Низкая мышечная масса: аппендикулярная мышечная масса/рост ² (DXA): мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,4 кг/м ² (БИА); мужчины < 7,0 кг/м ² ; женщины < 5,7 кг/м ² (БИА) (2) Низкая физическая работоспособность: мужчины < 26 кг; женщины < 18 кг; (3) Низкая физическая работоспособность: 1) скорость ходьбы ≤ 0,8 м/с; 2) SPPB ≤ 9 баллов	Низкая физическая работоспособность в сочетании с низкой мышечной массой: (1) Физическая работоспособность: скорость ходьбы < 1 м/с (2) Низкая мышечная масса тела или низкая аппендикулярная мышечная масса: аппендикулярная мышечная масса/рост ² : мужчины < 7,26 кг/м ² ; женщины < 5,5 кг/м ² (БИА) (3) Низкая физическая работоспособность: 1) скорость ходьбы ≤ 0,8 м/с; 2) SPPB ≤ 9 баллов; 3) тест с 6-минутной ходьбой < 1,0 м/с	Низкая мышечная масса, мышечная сила, снижение физической работоспособности: (1) Низкая мышечная масса: аппендикулярная мышечная масса/рост ² : мужчины < 7,26 кг/м ² ; женщины < 5,5 кг/м ² (БИА) (2) Низкая физическая работоспособность: 1) скорость ходьбы ≤ 0,8 м/с; 2) SPPB ≤ 9 баллов; 3) тест с 6-минутной ходьбой < 1,0 м/с

Окончание табл. 1

Рабочая группа	EWGSOP2	AWGS2	FINH	AWGS1	IWGS	EWGSOP1
Критерии тяжелой саркопении	Низкая физическая работоспособность: 1) скорость ходьбы $\leq 0,8$ м/с; 2) SPPB ≤ 8 баллов; 3) TUG тест ≥ 20 с; 4) тест ходьбы на 400 м: ≥ 6 мин	Низкая мышечная сила в сочетании с низкой аппендикулярной мышечной массой + низкая физическая работоспособность	Низкая мышечная масса, сила сжатия кисти, снижение скорости ходьбы	Низкая мышечная масса, мышечная сила, снижение физической работоспособности	-	Низкая мышечная масса, мышечная сила, снижение физической работоспособности: (1) Низкая мышечная масса: абсолютная мышечная масса/рост ² (БИА): мужчины $< 8,5$ кг/м ² , женщины $< 5,75$ кг/м ² (2) Низкая мышечная сила: мужчины < 30 кг; женщины < 20 кг (3) Низкая физическая работоспособность: 1) скорость ходьбы $\leq 0,8$ м/с; 2) SPPB ≤ 6 баллов; 3) тест с 6-минутной ходьбой $< 1,0$ м/с

для женщин, при использовании биоимпедансного метода — $7,0$ кг/м² для мужчин и $5,7$ кг/м² для женщин. Сила сжатия кисти < 26 кг для мужчин и < 18 кг для женщин, скорость ходьбы $< 0,8$ м/с также являются критериями диагностики саркопении согласно рекомендациям AWGS.

В том же году работу над проектом по саркопении начал Фонд национального института здоровья США (Foundation for the National Institutes of Health, FINH) [13, 14]. При определении отрезных точек мышечной массы ориентиром служили силовые показатели, а соотношение к индексу массы тела (ИМТ) предотвращало случаи гиподиагностики у лиц с ожирением. Ведущим критерием рекомендовано снижение мышечной массы, которая представлена в абсолютных величинах (аппендикулярная мышечная масса) и относительных — в виде отношения аппендикулярной массы скелетных мышц к индексу массы тела. При оценке силы мышц FINH представлены более низкие значения кистевой динамометрии по сравнению с критериями EWGSOP1.

В сентябре 2016 г. диагноз «саркопении» был официально признан мышечным заболеванием и включен в дополненную 10-ю Международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом M62.84 [15].

В 2018 г. опубликован пересмотренный согласительный консенсус EWGSOP2, в котором представлено новое рабочее определение саркопении, основанное на низкой мышечной силе как наиболее надежном показателе мышечной функции и лучшем предикторе неблагоприятных исходов, а также обновлены диагностические критерии с учетом возможного использования различных инструментов для оценки мышечной массы и функции в реальной клинической практике [16]. В пересмотренных рекомендациях именно мышечная сила выходит на первый план, поскольку признано, что сила обладает более высокой предсказательной ценностью в развитии основных неблагоприятных исходов, связанных с саркопенией [3]. В частности, саркопения вероятна при обнаружении низкой мышечной силы. Диагноз саркопении подтверждается наличием низкого количества или качества мышц. Выявление низкой физической работоспособности позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы, поэтому используется для определения степени тяжести саркопении. При выявлении низкой мышечной силы, низкого количества/качества мышц и низкой физической работоспособности саркопения считается тяжелой. Основываясь на определении EWGSOP2, распространенность саркопении в общенациональном когортном исследовании старения (средний возраст $75,9 \pm 4,0$ года) составила $4,6$ – $14,5\%$ и $6,7$ – $14,4\%$ у мужчин и женщин соответственно [17].

Саркопения определяется по критериям EWGSOP2 иначе, чем по EWGSOP1, AWGS, IWGS и FINH. В отличие от алгоритма EWGSOP1, который начинался с определения скорости ходьбы как показателя мышечной функции, EWGSOP2 предлагает новый алгоритм диагностики саркопении «FACS» — «Найти (Find) — Оценить (Assess) — Подтвердить (Confirm) — Тяжесть (Severity)», согласно которому в первую очередь оценивается мы-

шечная сила, далее оценивают массу скелетных мышц и, если наблюдается ее уменьшение, подтверждают саркопению. Таким образом, пересмотренный алгоритм подчеркивает достаточность наличия снижения мышечной силы и массы для постановки саркопении, тогда как предыдущий алгоритм требовал для постановки диагноза определения всех показателей. Однако наблюдались существенные различия в пороговых значениях мышечной силы, предложенных EWGSOP (для мужчин < 30 кг, для женщин < 20 кг) и FINH (для мужчин < 26 кг, для женщин < 16 кг), при этом IWGS вообще не использовала данный параметр для оценки саркопении. EWGSOP и IWGS оценивали мышечную функцию по скорости ходьбы, но нормативные показатели несколько различались (скорость ходьбы < 0,8 м/с против < 1,0 м/с), в то время как FINH не использовал данный критерий для постановки диагноза. Стоит отметить, что только EWGSOP оценивала мышечную функцию посредством проведения краткого комплекса тестов физической активности (Short Physical Performance Battery, SPPB), который позволяет измерить скорость ходьбы, а также способность поддерживать равновесие и силу мышц нижних конечностей.

EWGSOP2 впервые разделяет саркопению на острую и хроническую. Саркопения, длящаяся менее 6 мес., считается острым состоянием, тогда как саркопения, длящаяся 6 мес. и более, рассматривается как хроническое состояние. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, в то время как хроническая саркопения, вероятно, связана с хроническими и прогрессирующими заболеваниями и увеличивает риск летального исхода. Подобное разделение предназначено подчеркнуть необходимость проведения периодического скрининга саркопении у лиц, которые могут быть подвержены риску саркопении, чтобы определить, как быстро развивается или ухудшается состояние, а также способствовать раннему вмешательству, которое поможет предотвратить или отсрочить прогрессирование саркопении и неблагоприятные исходы.

Как было отмечено выше, различные диагностические подходы и пороговые значения саркопении оказывают решающее влияние на эпидемиологию заболевания, особенно во всем мире. В нескольких исследованиях изучались распространенность и факторы, обуславливающие саркопению, определенные опубликованными критериями консенсуса EWGSOP2, и были обнаружены значительно расходящиеся результаты. Например, распространенность саркопении составила 6,5% (EWGSOP2) против 22,3% (EWGSOP1) для мужчин и 3,3% (EWGSOP2) против 11,7% (EWGSOP1) для женщин из-за новых диагностических критериев и пороговых значений EWGSOP2 [18]. При сравнении критериев EWGSOP2 с критериями других рабочих групп (EWGSOP1, FNIH, AWGS, IWGS) в китайской популяции было показано слабое согласование их между собой [18]. В австрийской популяции также были выявлены значительные разногласия между «старыми» и «новыми» европейскими критериями диагностики саркопении [19]. Несмотря на расхождения в методических подходах к оценке состоя-

ния скелетных мышц, большинство клинических и эпидемиологических исследований опираются на критерии, предложенные EWGSOP.

Ю.А. Сафонова и соавт. [20] провели сравнительную оценку частоты саркопении в соответствии с критериями диагностики, разработанными международными группами. В соответствии с критериями EWGSOP и IWGS частота саркопении в когорте 230 пациентов в возрасте 65 лет и старше (в среднем $74,0 \pm 6,5$ года) составила 30%. С увеличением возраста доля пациентов с саркопенией увеличивалась и составила 21,4, 35,6 и 52,9% среди лиц 65–74, 75–84 и 85 лет и старше соответственно. В соответствии с обновленными критериями EWGSOP2 частота саркопении составила 26,5%, и по-прежнему сохранялась высокая доля пациентов с саркопенией (47,1%) в возрастной группе старше 85 лет. В целом существенных различий в частоте выявления саркопении в разных возрастных группах согласно критериям EWGSOP и EWGSOP2 выявлено не было.

В 2019 г. пересмотрены рекомендации Азиатской рабочей группы по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS2) [21]. AWGS2 сохранила предыдущее определение саркопении, но изменила диагностический алгоритм, протоколы и некоторые критерии диагностики. Согласно пересмотренным рекомендациям низкая мышечная сила определяется при силе сжатия кисти < 28 кг для мужчин и < 18 кг для женщин; критериями низкой физической работоспособности являются ходьба на расстояние 6 м со скоростью < 1,0 м/с, оценка за SPPB-тест ≤ 9 баллов или тест с 5-кратным вставанием со стула ≥ 12 с. AWGS2 сохраняет пороговые значения мышечной массы с поправкой на рост: < 7,0 кг/м² для мужчин и < 5,4 кг/м² для женщин при использовании DXA и < 7,0 кг/м² у мужчин и < 5,7 кг/м² у женщин — для биоимпедансного метода. Хотя сила и масса скелетных мышц по-прежнему считаются основополагающими для окончательного клинического диагноза, рекомендации AWGS2 вводят понятие «возможная саркопения», которая определяется низкой мышечной силой в сочетании со снижением физической работоспособности или без нее. В отличие от EWGSOP2, AWGS2 рекомендует оценивать только силу сжатия кисти или результаты теста вставания со стула для диагностики саркопении в качестве альтернативы в ситуациях, когда трудно измерить мышечную массу, а также раннее вмешательство, включающее диетотерапию и лечебную физкультуру для людей с риском саркопении.

AWGS2 рекомендует использовать окружность голени (мужчины < 34 см, женщины < 33 см в качестве пороговых значений [22]), опросник SARC-F, где сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать саркопению, или SARC-CalF (включает SARC-F плюс окружность голени, где саркопения диагностируется при сумме баллов ≥ 11) на этапе скрининга для раннего выявления лиц с саркопенией [21]. Исследование R. Kawakami и соавт. [23] доказало сильную корреляцию между окружностью голени и аппендикулярной массой скелетной мускулатуры ($r = 0,78$ (мужчины), $r = 0,76$ (женщины)). Используя

пороговые значения для окружности голени, рекомендованные AWGS2, площадь под кривой операционных характеристик (AUC — Area Under Curve) для выявления саркопении составила 0,819 с чувствительностью и специфичностью 80,4 и 71,8% соответственно [24]. Несмотря на то что окружность голени не является достоверным показателем мышечной массы, она служит предиктором физических возможностей и выживаемости у пожилых людей при пороговом значении < 31 см [25, 26]. Таким образом, измерение окружности голени может использоваться в качестве диагностического показателя для пожилых людей в условиях, когда другие методы диагностики мышечной массы недоступны. Измерение мышечной массы передней поверхности бедра имеет лучшую корреляцию с функциональными тестами и смертностью от всех причин по сравнению с измерениями аппендикулярной или общей мышечной массы.

В марте 2020 г. опубликован консорциум (Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium) по определению саркопении, в соответствии с которым саркопения диагностируется при подтверждении низкой мышечной силы, определяемой по силе сжатия кисти (для мужчин < 35,5 кг, для женщин < 20 кг) и снижению скорости ходьбы. При этом было оговорено, что специфические по полу пороговые уровни обоих факторов могут варьировать в зависимости от возраста, расы, сопутствующих заболеваний и др. Согласно консорциуму, мышечная масса, измеренная методом DXA, не должна включаться в определение саркопении, так как не является хорошим прогностическим фактором неблагоприятных исходов, таких как ограничение мобильности, падения, переломы бедра и смертность у пожилых людей [27].

Скрининг саркопении, методы оценки мышечной массы, мышечной силы и функции скелетных мышц

В настоящее время доступно большое количество тестов и инструментов для выявления случаев саркопении на практике и в клинических исследованиях (табл. 2).

В клинической практике выявление случаев заболевания может начинаться, когда пациент сообщает о симптомах или признаках саркопении (например, падения, ощущение слабости, низкая скорость ходьбы, трудности при подъеме со стула, снижение веса, уменьшение мышечной массы, атрофия мышц). В подобных случаях рекомендуется проведение дальнейшего тестирования на саркопению [28].

В соответствии с рекомендациями EWGSOP2 диагностический алгоритм на первом этапе представлен определением силы мышц, на втором — мышечной массы, на третьем — оценкой функциональных возможностей скелетной мускулатуры. EWGSOP2, AWGS2, а также международные клинические рекомендации по скринингу, диагностике и лечению саркопении рекомендуют использовать SARC-F на этапе скрининга саркопении для выявления лиц с вероятной саркопенией [16, 21, 29]. Общество саркопении, какексии и атрофических расстройств (Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) также рекомендует использовать опросник SARC-F [30].

SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls — сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения) был впервые представлен J.E. Morley в качестве инструмента скрининга саркопении в Комитете ЕС/США по саркопении у пожилых людей на Международной конференции по исследованию саркопении (International Conference on Sarcopenia Research, ICSR), состоявшейся в Орландо в 2012 г. [31, 32]. SARC-F представляет собой анкету из пяти вопросов, касающихся степени затруднений при выполнении повседневных действий, которую пациент заполняет самостоятельно в качестве скрининга риска саркопении [33] (SARC-F: сила (S), помощь при ходьбе (A), подъем со стула (R), подъем по лестнице (C) и падения (F), оцениваемые по шкале от 0 до 2 баллов от «совсем нет» до «очень сложно» с последующим подсчетом суммарного балла (из 10)). Рекомендованное пороговое значение для диагностики саркопении составляет

Таблица 2

Методы диагностики саркопении (адаптировано из [10])

Показатель	Научные исследования	Клиническая практика
Скрининг саркопении	Опросник SARC-F	Опросник SARC-F
Мышечная масса	Компьютерная томография Магнитно-резонансная томография Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) Биоимпедансный анализ Биопсия мышц	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) Биоимпедансный анализ Антропометрия
Мышечная сила	Динамометрия (сила сжатия кисти) Сгибание/разгибание в колене Пиковая скорость выдоха Тест «подъем со стула»	Динамометрия (сила сжатия кисти) Тест «подъем со стула»
Физическая работоспособность (функция скелетных мышц)	Краткий комплекс тестов оценки физической формы Скорость ходьбы Тест «встань и иди» Тест «подъем со стула»	Краткий комплекс тестов оценки физической формы Скорость ходьбы Тест «встань и иди»

≥ 4 баллов [31]. Этот инструмент скрининга был оценен в трех больших популяциях — в афроамериканском исследовании здоровья (African American Health Study), балтиморском продленном исследовании старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) и в исследовании национального здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination study) [33], а также использовался в исследовании китайских мужчин и женщин [34].

SARC-F имеет относительно низкую или среднюю чувствительность и очень высокую специфичность для прогнозирования саркопении [35]. В нескольких исследованиях изучалась диагностическая значимость опросника SARC-F в обнаружении саркопении в соответствии с диагностическими критериями европейской (EWGSOP), международной (IWGS) и азиатской (AWGS) рабочих групп по саркопении. В исследовании J. Woo и соавт. [36] у азиатов SARC-F имел высокую специфичность (0,940–0,990), но низкую чувствительность (0,038–0,048). Сходные данные по чувствительности и специфичности были получены в работе S. Kim и соавт. [37] в корейской популяции, однако площадь под кривой операционных характеристик (AUC — Area Under Curve) для саркопении по критериям AWGS составила 0,618 для мужчин и 0,695 для женщин. В сравнительном исследовании M. Yang и соавт. [38] между SARC-F и другими инструментами скрининга саркопении чувствительность и специфичность были одинаковыми при использовании рекомендуемого порогового значения опросника SARC-F (4 балла), однако AUC для SARC-F была значительно выше, составив 0,860 для мужчин и 0,900 для женщин. В другом исследовании S. Ida и соавт. [39] опросник был протестирован на амбулаторных больных сахарным диабетом в возрасте ≥ 65 лет. Для мужчин и женщин чувствительность составила 14,6 и 33,3%, специфичность — 85,8 и 72,4%, положительная прогностическая ценность — 33,3 и 17,3%, отрицательная прогностическая ценность — 65,7 и 86,2% соответственно. Ввиду недостаточно хорошей чувствительности опросника (в диапазоне от 3,8% до 33,3%) многие пациенты с саркопенией могут быть пропущены. По этой причине рекомендуется оценивать мышечную силу при клиническом подозрении на саркопению по алгоритму, предложенному EWGSOP2, независимо от того, положительный или отрицательный результат SARC-F [16].

В качестве альтернативы у пациентов старше 60 лет клиницисты могут предпочесть более формальный инструмент скрининга в популяциях, где вероятна саркопения [40]. Например, простой скрининговый тест, предложенный S. Ishii и соавт. [41], оценивает наличие саркопении с использованием трех параметров, обладающих высокой предсказательной ценностью в оценке вероятности развития саркопении: возраста, силы сжатия кисти и окружности голени. Сумма баллов выше 105 у мужчин и 120 у женщин определяет людей с высокой вероятностью саркопении. В проведенном исследовании с участием 1971 пациента чувствительность метода S. Ishii составила 75,5%, при специфичности метода 88,2% [41].

Согласно рекомендациям EWGSOP2 мышечная сила скелетной мускулатуры может быть оценена с помощью кистевых динамометров и методом подъема со стула. Низкая мышечная сила является значимым предиктором неблагоприятных исходов для пациента, ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре, функциональными ограничениями, снижением качества жизни, увеличением смертности [42]. Показатель силы сжатия кисти коррелирует с мышечной силой других участков тела, поэтому данный параметр может служить альтернативой для более сложных измерений силы мышц верхних и нижних конечностей. Из-за простоты использования измерение силы сжатия кисти рекомендуется для повседневного использования в клинической практике [43]. Снижение силы сжатия кисти обладает самостоятельной неблагоприятной прогностической ролью в риске госпитализаций (OR = 1,56; 95% ДИ 1,31–1,85) и смертности (OR = 1,79; 95% ДИ 1,26–2,55) [44].

В качестве косвенного показателя силы мышц бедра используется тест подъема со стула, где пациента просят встать со стула 5 раз подряд без помощи рук, при этом колени должны быть полностью разогнуты при каждом подъеме. Выполнение теста за 10 с и менее свидетельствует о хороших функциональных возможностях. Альтернативным вариантом данного теста служит подсчет количества выполненных приседаний за 30 с [45].

Снижение функции из-за потери мышечной массы является отличительной чертой развития саркопении. Все определения саркопении согласуются с общей концепцией заболевания как сочетание низкой мышечной массы и сниженной мышечной функции, определяемой мышечной силой, снижением физической работоспособности или тем и другим [27].

Количество или массу мышечной ткани можно оценить с помощью DXA или биоимпедансного анализа с последующей корректировкой результатов с поправкой на рост или индекс массы тела [46, 47]. Количество мышц может быть выражено как общая масса скелетных мышц всего тела, масса аппендикулярных скелетных мышц верхних и нижних конечностей или как площадь поперечного сечения определенных групп мышц. В то же время очевидно, что количество мышечной ткани напрямую связано с размером тела; например, люди с более высоким ростом и большим весом имеют большую массу скелетной мускулатуры.

DXA является более доступным инструментом для неинвазивного определения количества мышечной массы. При оценке мышечной массы данным методом ключевым показателем является аппендикулярная масса скелетных мышц, составляющая 75% всех мышц и надежно коррелирующая с общей мышечной массой и физическими возможностями [48]. При количественной оценке мышечной массы абсолютные значения общей массы скелетных мышц всего тела или аппендикулярной мышечной массы можно скорректировать с поправкой на размеры тела, а именно с поправкой на рост (аппендикулярная мышечная масса/рост²), вес (аппендикулярная мышечная масса/вес) или индекс массы тела (ИМТ) (ап-

пендикулярная мышечная масса/ИМТ) [49]. DXA не позволяет оценить массу мышц туловища по причине их близкой рентгенологической плотности с внутренними органами. DXA включена во все алгоритмы диагностики саркопении и в настоящее время относится к эталонным методам оценки мышечной массы.

Биоимпедансный анализ также может применяться для оценки мышечной массы путем определения состава тела посредством измерения электрического сопротивления различных его участков. С помощью данного анализа можно получить несколько параметров компонентного состава тела: общую массу скелетной мускулатуры с последующим расчетом индекса массы скелетной мускулатуры, аппендикулярную массу скелетной мускулатуры, представляющую собой сумму скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей, с последующим расчетом индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры. В исследовании С. Beaudart и соавт. [50] саркопения выявлялась в 8,4–27,6% случаев, однако при использовании биоимпедансного анализа ее распространенность составляла 12,8%, а по данным DXA — 21%. К серьезным недостаткам данного метода можно отнести большое искажение результатов исследования при наличии дегидратации пациента или выраженных периферических отеков.

EWGSOP2 рассмотрела возможность применения альтернативных тестов и инструментов для диагностики саркопении, таких как КТ-анализ поперечного среза L3 (3-го поясничного позвонка) с подсчетом площади мышц и дальнейшей индексацией на рост в метрах, визуализация среза мышц середины бедра с помощью КТ и МРТ, КТ-измерение поясничной мышцы. Первые два метода показали хорошую корреляцию с мышечной массой всего тела и позволяют выявить саркопению на ранних стадиях [51]. Кроме того, площадь мышц середины бедра сильнее коррелирует с общим объемом мышц тела, чем область поясничных мышц L1–L5 [52]. Несмотря на то что МРТ и КТ считаются «золотыми стандартами» для неинвазивной оценки количества/массы мышц, эти инструменты не нашли широкого применения ввиду того, что пороговые значения низкой мышечной массы для результатов измерений еще не определены.

В настоящее время доступен широкий набор тестов, оценивающих физическую работоспособность. Для определения скорости ходьбы используется тест оценки скорости ходьбы на расстояние 4 м, тест на дистанцию 400 м (20 кругов по 20 м), а также тест с 6-минутной ходьбой. Показано, что скорость ходьбы предсказывает неблагоприятные исходы, связанные с саркопенией, такие как инвалидность, когнитивные нарушения, потребность в госпитализации, падения и смертность [53, 54]. Тест ходьбы на расстояние 4 м считается наиболее быстрым, безопасным и высоконадежным тестом для определения работоспособности скелетной мускулатуры и может использоваться как для скрининга, так и для диагностики саркопении в повседневной клинической практике. EWGSOP2 рекомендуют скорость $\leq 0,8$ м/с в качестве индикатора тяжелой саркопении [16].

SPPB (Short Physical Performance Battery) представляет собой комплексный тест, включающий оценку скорости ходьбы на расстояние 4 м, тест на равновесие и тест 5-кратного подъема со стула. Максимальная оценка за тест составляет 12 баллов, оценка ≤ 8 баллов указывает на снижение работоспособности скелетной мускулатуры [55]. Этот комплексный тест, хотя и прогнозирует исходы саркопении [56], больше используется в ходе исследований, а не в клинической практике, так как на его выполнение требуется около 10 мин.

Timed-up-and-go test (TUG тест) также может использоваться для оценки функции скелетной мускулатуры. При выполнении данного теста пациента просят подняться со стандартного стула, дойти до отметки, нанесенной на расстоянии 3 м, развернуться, вернуться и сесть снова на стул [57]. EWGSOP2 рекомендует время выполнения теста ≤ 20 с в качестве показателя тяжелой саркопении [16].

С позиции удобства в использовании и способности прогнозировать исходы, связанные с саркопенией, EWGSOP2 рекомендует измерять скорость ходьбы для оценки физических возможностей. Пороговые значения для каждого теста, определенные различными международными исследовательскими группами по изучению проблемы саркопении, представлены в табл. 1.

Заключение

Пристальное внимание к вопросам саркопении обусловлено неуклонным увеличением числа больных, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, имеющих проблемы со скелетной мускулатурой. Саркопения часто пропускается клиницистами и не учитывается в процессе лечения основной нозологии, однако наличие саркопении является фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Обновленные рекомендации EWGSOP2 направлены на повышение осведомленности о саркопении. EWGSOP2 призывает медицинских работников, лечащих пациентов с риском развития саркопении, предпринять действия, которые будут способствовать ее раннему выявлению и лечению. Своевременное выявление заболевания в клинической практике позволит улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи населению. Необходимы дополнительные исследования в области саркопении, чтобы предотвратить или отсрочить неблагоприятные последствия для здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;22:4–18. [Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Zh.E. Hereditary syndromes with signs of premature aging. *Osteopor Bone Dis*. 2020;22:4–18. (In Russian)]. DOI: 10.14341/osteo12331
2. Morley J.E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J. Nutr. Health Aging*. 2008;12:452–456. DOI: 10.1007/BF02982705
3. Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P., Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2018;73:1199–1204. DOI: 10.1093/gerona/glx245

4. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения — важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения. *Русский Медицинский журнал*. 2009;17(24):1614–1619. [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Falls are an important social problem of the elderly. The main mechanisms of development and ways of prevention. *Russian Medical Journal*. 2009;17(24):1614–1619. (In Russian)].
5. Беляя Ж.Е. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;46:42–49. [Belaya Zh.E. Sarcopenia: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;46:42–49. (In Russian)].
6. Beaudart C., Zaaria M., Pasleau F., Reginster J.-Y., Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:e0169548. DOI: 10.1371/journal.pone.0169548
7. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19–21, 1988. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;50:1121–1235
8. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero L., Heymsfield S.B., Ross R.R. et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147:755–763. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
9. Newman A.B., Kupelian V., Visser M., Simonsick E.M., Goodpaster B.H., Kritchevsky S.B. et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61:72–77. DOI: 10.1093/gerona/61.1.72
10. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
11. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., Newman A.B. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011;12:249–256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
12. Chen L.-K., Liu L.-K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.-W., Bahyah K.S. et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15:95–101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
13. McLean R.R., Shardell M.D., Alley D.E., Cawthon P.M., Fraga M.S., Harris T.B. et al. Criteria for Clinically Relevant Weakness and Low Lean Mass and Their Longitudinal Association With Incident Mobility Impairment and Mortality: The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69:576–583. DOI: 10.1093/gerona/glu012
14. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B. et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69:547–558. DOI: 10.1093/gerona/glu010
15. Falcon L.J., Harris-Love M.O. Sarcopenia and the New ICD-10-CM Code: Screening, Staging, and Diagnosis Considerations. *Fed Pract.* 2017;34:24–32.
16. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48:601. DOI: 10.1093/ageing/afz046
17. Kim M., Won C.W. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2: findings from the Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Age and Ageing*. 2019;48:910–916. DOI: 10.1093/ageing/afz091
18. Yang L., Yao X., Shen J., Sun G., Sun Q., Tian X. et al. Comparison of revised EWGSOP criteria and four other diagnostic criteria of sarcopenia in Chinese community-dwelling elderly residents. *Exp. Gerontol.* 2020;130:110798. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110798
19. Reiss J., Iglseider B., Alzner R., Mayr-Pirker B., Pirich C., Kässmann H. et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing*. 2019;48:719–724. DOI: 10.1093/ageing/afz035
20. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Частота саркопении в старших возрастных группах. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58:147–153. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G. The frequency of sarcopenia in older age groups: evaluation of diagnostic criteria. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58:147–153. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-147-153
21. Chen L.-K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.-W., Chou M.-Y., Iijima K. et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21:300–307. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
22. Kawakami R., Murakami H., Sanada K., Tanaka N., Sawada S.S., Tabata I. et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women: calf circumference and sarcopenia. *Geriatrics & Gerontology International*. 2015;15:969–976. DOI: 10.1111/ggi.12377
23. Kawakami R., Miyachi M., Sawada S.S., Torii S., Midorikawa T., Tanisawa K. et al. Cut-offs for calf circumference as a screening tool for low muscle mass: WASEDA'S Health Study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;20:943–950. DOI: 10.1111/ggi.14025
24. Chen C.-Y., Tseng W.-C., Yang Y.-H., Chen C.-L., Lin L.-L., Chen F.-P. et al. Calf Circumference as an Optimal Choice of Four Screening Tools for Sarcopenia Among Ethnic Chinese Older Adults in Assisted Living. *CIA*. 2020;15:2415–2422. DOI: 10.2147/CIA.S287207
25. Tosato M., Marzetti E., Cesari M., Saveria G., Miller R.R., Bernabei R. et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017;29:19–27. DOI: 10.1007/s40520-016-0717-0
26. Landi F., Onder G., Russo A., Liperoti R., Tosato M., Martone A.M. et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin. Nutr.* 2014;33:539–544. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.013
27. Bhasin S., Travison T.G., Manini T.M., Patel S., Pencina K.M., Fielding R.A. et al. Sarcopenia definition: the position statements of the sarcopenia definition and outcomes consortium. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68:1410–1418. DOI: 10.1111/jgs.16372
28. Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M., Baracos V., Bauer J., Bhasin S. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011;12:403–409. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.04.014
29. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Arai H., Kritchevsky S.B., Guralnik J. et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J. Nutr. Health. Aging*. 2018;22:1148–1161. DOI: 10.1007/s12603-018-1139-9
30. Bauer J., Morley J.E., Schols A.M.W.J., Ferrucci L., Cruz-Jentoft A.J., Dent E. et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019;10:956–961. DOI: 10.1002/jcsm.12483
31. Malmstrom T.K., Morley J.E. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14:531–532. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.018
32. Vellas B., Pahor M., Manini T., Rooks D., Guralnik J.M., Morley J. et al. Designing pharmaceutical trials for sarcopenia in frail older adults: EU/US task force recommendations. *J. Nutr. Health Aging*. 2013;17:612–618. DOI: 10.1007/s12603-013-0362-7
33. Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M., Ferrucci L., Morley J.E. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J. Cachexia, Sarcopenia Muscle*. 2016;7:28–36. DOI: 10.1002/jcsm.12048
34. Woo J., Leung J., Morley J.E. Defining Sarcopenia in Terms of Incident Adverse Outcomes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015;16:247–252. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.11.013
35. Bahat G., Yilmaz O., Kiliç C., Oren M.M., Karan M.A. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J. Nutr. Health. Aging*. 2018;22:898–903. DOI: 10.1007/s12603-018-1067-8
36. Woo J., Leung J., Morley J.E. Validating the SARC-F: A suitable community screening tool for sarcopenia? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014;15:630–634. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.021
37. Kim S., Kim M., Won C.W. Validation of the Korean version of the SARC-F questionnaire to assess sarcopenia: Korean Frailty and Aging cohort study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018;19:40–45. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.07.006
38. Yang M., Hu X., Xie L., Zhang L., Zhou J., Lin J. et al. Comparing mini sarcopenia risk assessment with SARC-F for screening sarcopenia in community-dwelling older adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2019;20:53–57. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.04.012

39. Ida S., Murata K., Nakadachi D., Ishihara Y., Imataka K., Uchida A. et al. Development of a Japanese version of the SARC-F for diabetic patients: an examination of reliability and validity. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017;29:935–942. DOI: 10.1007/s40520-016-0668-5
40. Locquet M., Beaudart C., Reginster J.-Y., Petermans J., Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin. Epidemiol.* 2018;10:71–82. DOI: 10.2147/CLEP.S148638
41. Ishii S., Tanaka T., Shibasaki K., Ouchi Y., Kikutani T., Higashiguchi T. et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014;14(1):93–101. DOI: 10.1111/ggi.12197
42. Leong D.P., Teo K.K., Rangarajan S., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Orlandini A. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015;386:266–273. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6
43. Ibrahim K., May C., Patel H.P., Baxter M., Sayer A.A., Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2:27. DOI: 10.1186/s40814-016-0067-x
44. Rijk J.M., Roos P.R., Deckx L., van den Akker M., Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2016;16:5–20. DOI: 10.1111/ggi.12508
45. Jones C.J., Rikli R.E., Beam W.C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res. Q. Exerc. Sport.* 1999;70:113–119. DOI: 10.1080/02701367.1999.10608028
46. Cooper C., Fielding R., Visser M., van Loon L.J., Rolland Y., Orwoll E. et al. Tools in the Assessment of Sarcopenia. *Calcif. Tissue Int.* 2013;93:201–210. DOI: 10.1007/s00223-013-9757-z
47. Zakrevsky A.I., Fedorova A.A., Pasechnik I.N., Kutepov D.E. Sarcopenia and its diagnosis. *Clinical Nutrition and Metabolism.* 2021;2:13–22. DOI: 10.17816/clinutr71107
48. Buckinx F., Landi F., Cesari M., Fielding R.A., Visser M., Engelke K. et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9:269–278. DOI: 10.1002/jcsm.12268
49. Kim K.M., Jang H.C., Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31:643–650. DOI: 10.3904/kjim.2016.015
50. Beaudart C., Reginster J.Y., Slomian J., Buckinx F., Dardenne N., Quabron A. et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Experimental Gerontology.* 2015;61:31–37. DOI: 10.1016/j.exger.2014.11.014
51. Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению. *Медицинский совет.* 2019;4:78–86. [Toropectova N.V., Feklistov A.Yu. Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia. *Medicinskij Sovet.* 2019;4:78–86. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-78-86
52. Schweitzer L., Geisler C., Pourhassan M., Braun W., Glüer C.-C., Bony-Westphal A. et al. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:58–65. DOI: 10.3945/ajcn.115.111203
53. Perera S., Patel K.V., Rosano C., Rubin S.M., Satterfield S., Harris T. et al. Gait Speed Predicts Incident Disability: A Pooled Analysis. *GERONA.* 2016;71:63–71. DOI: 10.1093/gerona/glv126
54. Studenski S., Perera S., Patel K., Rosano C., Faulkner K., Inzitari M. et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305:50–58. DOI: 10.1001/jama.2010.1923
55. Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., Cesari M., Rolland Y., Rizzoli R. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16:170. DOI: 10.1186/s12877-016-0349-4
56. Pavasini R., Guralnik J., Brown J.C., di Bari M., Cesari M., Landi F. et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14:215. DOI: 10.1186/s12916-016-0763-7
57. Bergland A., Jørgensen L., Emaus N., Strand B.H. Mobility as a predictor of all-cause mortality in older men and women: 11.8 year follow-up in the Tromsø study. *BMC Health Serv. Res.* 2017;17:22. DOI: 10.1186/s12913-016-1950-0

Поступила 29.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Голоунина Ольга Олеговна (Golounina Olga O.) — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>, eLibrary SPIN: 7793-2123

Фадеев Валентин Викторович (Fadeev Valentin V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, eLibrary SPIN: 6825-8417

Белая Жанна Евгеньевна (Belaya Zhanna E.) — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>, eLibrary SPIN: 4746-7173

Оригинальные исследования

© НАСИРЛИ Д.А., 2023

Насирли Д.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Азербайджанский медицинский университет, AZ 1022, Баку, Азербайджан

Актуальность. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с широким выбором как классических, так и модифицированных доступов является успешным методом лечения заболеваний суставов на конечных стадиях. При этом следует отметить возросший в последние годы интерес ученых — специалистов в этой области — к разработке и внедрению новых более оптимальных доступов для первичного и ревизионного эндопротезирования. **Цель исследования:** определить преимущества и недостатки оперативных доступов при эндопротезировании тазобедренного сустава пациентов с диспластическим коксартрозом. **Материал и методы.** Для проведения данного исследования мы наблюдали 80 больных (18 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 45 до 60 лет с диспластическим коксартрозом тазобедренного сустава, которые находились на лечении в отделении травматологии и ортопедии клиники Азербайджанского медицинского университета. В группу сравнения вошло 25 пациентов, которым было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава из заднебокового доступа; 25 больным контрольной группы проведена операция с доступом по Хардингу, а 30 больным основной группы — из предложенного модифицированного доступа. Все доступы производились по показаниям. У пациентов до эндопротезирования и через 6 и 12 мес. после него изучались показатели индекса WOMAC, уровень С-реактивного белка и СОЭ в крови. **Результаты.** В контрольной группе через 6 и 12 мес. была отмечена некоторая положительная динамика клинических и биохимических показателей, однако их значения достоверно не отличались от данных группы сравнения ($p > 0,05$), но были существенно выше показателей в основной группе ($p < 0,001$). Анализ итогов эндопротезирования выявил более высокий процент положительных клинических результатов со значимым уменьшением показателей индекса WOMAC и снижением в крови уровня С-реактивного белка и СОЭ при использовании мини-инвазивной хирургической методики. Таким образом, передний доступ с низким объемом интраоперационной травмы является более оптимальным для пациентов с диспластическим коксартрозом, так как способствует более быстрому функциональному восстановлению и дает меньше воспалительных осложнений. Заднебоковой доступ, так же как и передний, является оптимальным, поскольку вышеперечисленные показатели не сильно отличались от таковых при переднем доступе. При боковом доступе по причине более высокого риска инфицирования раны сроки функционального восстановления и снижения воспалительной реакции более длительные.

Ключевые слова: диспластический коксартроз; эндопротезирование; хирургический доступ; шкала WOMAC; СОЭ; С-реактивный белок.

Для цитирования: Насирли Д.А. Оптимизация хирургического доступа при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Клиническая медицина. 2023;101(4–5):208–215. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-208-215>

Для корреспонденции: Насирли Джафар Алиабас оглы — e-mail: mic_amu@mail.ru

Nasirli J.A.

OPTIMIZATION OF SURGICAL ACCESS IN HIP ARTHROPLASTY

Azerbaijan Medical University, AZ 1022, Baku, Azerbaijan

Relevance. Total hip joint arthroplasty with a wide range of both classical and modified approaches is a successful method of treating joint diseases in the final stages. It should be noted that in recent years, there has been an increased interest among scientists — specialists in this field — in developing and implementing new, more optimal approaches for primary and revision arthroplasty. **Research objective:** to determine the advantages and disadvantages of surgical approaches in arthroplasty of the hip joint in patients with dysplastic coxarthrosis. **Material and methods.** For this study, we observed 80 patients (18 men, 16 women) aged 45 to 60 years with dysplastic coxarthrosis of the hip joint who were undergoing treatment in the trauma and orthopedics department of the therapeutic surgical clinic of the Azerbaijan Medical University. The comparison group included 25 patients who underwent total hip joint arthroplasty from a posterior-lateral approach; 25 control group patients underwent surgery with a Harding approach, and 30 main group patients underwent surgery from the proposed modified approach. All approaches were performed as indicated. Before and 6 and 12 months after arthroplasty, the WOMAC index, C-reactive protein level, and ESR in the blood were studied in patients. **Results.** In the control group, some positive dynamics of clinical and biochemical indicators were noted at 6 and 12 months, but their values did not differ significantly from those of the comparison group ($p > 0.05$), but were significantly higher than those of the main group ($p < 0.001$). Analysis of arthroplasty outcomes revealed a higher percentage of positive clinical outcomes with a significant reduction in WOMAC index values and a decrease in C-reactive protein and ESR levels when using minimally invasive surgical techniques. Thus, the anterior approach with low intraoperative trauma is more optimal for patients with dysplastic coxarthrosis, as it promotes faster functional recovery and causes fewer inflammatory complications. The posterior-lateral approach, like the anterior one, is optimal, since the above indicators did not differ significantly from those of the anterior approach. With the lateral approach, due to a higher risk of wound infection, the recovery time and reduction of the inflammatory reaction are longer.

Keywords: dysplastic coxarthrosis; arthroplasty; surgical approach; WOMAC scale; ESR; C-reactive protein.

For citation: Nasirli J.A. Optimization of surgical access in hip arthroplasty. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):208–215.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-208-215>

For correspondence: Nasirli Jafar Aliabbas oglu — e-mail: mic_amu@mail.ru

Дегенеративные, дистрофические патологические процессы в крупных суставах, которые приводят на определенных стадиях к существенным ограничениям жизнедеятельности пациентов со стойкой утратой трудоспособности (что составляет в среднем от 15 до 38% в структуре общей инвалидности), широко распространены и являются одной из главных проблем современной ортопедии [1–3]. А по прогнозам ВОЗ, в связи с увеличением средней продолжительности жизни и ростом числа людей пожилого и старческого возраста количество пациентов с патологией тазобедренного сустава будет неуклонно расти [4, 5].

Комплексное нехирургическое лечение пораженного тазобедренного сустава может быть эффективным на ранних стадиях патологического процесса. Оно направлено в основном на улучшение функции конечности в целом за счет нормализации состояния микроциркуляторного русла в области сустава и устранения спазма мышц. Но на фоне высокой частоты поражений тазобедренного сустава, особенно у лиц старшего возраста, при выраженных анатомических изменениях в суставе консервативные методы лечения часто не приводят к желаемым результатам и восстановлению утраченного функционального состояния. Большинство специалистов, которые в своей практической деятельности используют различные варианты оперативного вмешательства, считают наиболее эффективным методом для скорейшей медицинской и социальной реабилитации лиц, например, с диспластическим коксартрозом тотальное эндопротезирование пораженного сустава [6–8].

Несмотря на развитие материаловедения в этой области медицины и постоянное совершенствование как самой техники проведения оперативного вмешательства, так и протезных конструкций, частота развития осложнений остается на высоком уровне. Естественно возникает вопрос выбора более рационального подхода к лечению, в том числе выбора оперативного доступа [9], из множества уже применяющихся в практической ортопедии для профилактики повреждения важных анатомических образований и снижения выраженной травматизации окружающих тканей с последующим инфицированием [10], которое может значительно снизить эффективность курса базовой терапии и привести к необходимости проведения дополнительного вмешательства [11]. При этом наряду с асептической нестабильностью вертлужного и бедренного компонента эндопротеза, то есть биомеханическими осложнениями [12] и перипротезной инфекцией [13–17], вызывает настороженность достаточно высокий уровень осложнений воспалительного характера [18, 19].

В связи с вышеизложенным перед современным здравоохранением возникает ряд вопросов, связанных с некоторыми медицинскими аспектами [20, 21] проведения артропластики крупных суставов, и наблюдается высокая потребность в модификации существующих доступов, то есть налицо наличие в данной области еще окончательно не решенных проблем [22–24]. Каждый из разрез для подхода к тазобедренному суставу

и применяемых эндопротезов имеет свои преимущества и недостатки [25–27], при этом ни один из них не соответствует всем требованиям, которые включают обеспечение достаточного обзора операционного поля и исключение травматизации мягких и твердых тканей. Соответственно, вопрос выбора оптимального доступа (притом что каждый разрез имеет свои показания) и его влияния на отдаленные клинико-лабораторные результаты при эндопротезировании остается недостаточно освещенным [28]. В связи с увеличением числа оперативных вмешательств и применением различных оперативных доступов к тазобедренному суставу стали возникать различные виды осложнений, количество которых после эндопротезирования тазобедренного сустава, существенно влияющего на качество жизни пациентов [29], может колебаться в пределах 5–28%. Некоторые из них, в том числе и первичные, и вторичные инфекционные осложнения, напрямую могут быть ассоциированы с нерациональным подходом к пораженному суставу [30, 31].

Таким образом, поиск и внедрение наиболее эффективных способов хирургического доступа с учетом отдаленных результатов клинических и лабораторных исследований при эндопротезировании тазобедренного сустава на фоне неуклонного роста лиц с исследуемой патологией и различных послеоперационных осложнений является актуальной проблемой в практической медицине, а именно — в ортопедии [32, 33].

Цель исследования: определить преимущества и недостатки оперативных доступов при эндопротезировании тазобедренного сустава пациентов с диспластическим коксартрозом.

Материал и методы

Для оценки эффективности тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с применением различных хирургических доступов был проведен анализ течения болезни у 80 пациентов с диспластическим коксартрозом, находившихся на лечении на базе клиники Азербайджанского медицинского университета. Все обследуемые пациенты (100%) были лицами трудоспособного возраста. Средний возраст пациентов составил $52,2 \pm 0,65$, $51,6 \pm 0,55$ и $50,3 \pm 0,71$ года соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах (от 45 до 60 лет). *Критериями включения* в исследование являлись: 1) диспластический коксартроз 1–2-го типов по классификации Hartofilakidis и III–IV стадии исследуемой патологии по рентгенологическим данным; 2) клинические признаки выраженного болевого синдрома; 3) ограничения движений в больном суставе. *Критерии исключения* были ассоциированы с наличием тяжелой соматической патологии: 1) остеопороз и длительный прием глюкокортикостероидов; 2) мочекаменная болезнь; 3) заболевания органов пищеварительной системы; 4) инсулинозависимый сахарный диабет; 5) вирусные заболевания.

Всем пациентам проводилось бесцементное тотальное эндопротезирование пораженного сустава. С целью определения активности воспалительного процесса пациентам выполнялся общий анализ крови, обязательно

включающий изучение иммунного статуса, определение СОЭ и сывороточных концентраций С-реактивного белка (СРБ) иммунонефелометрическим методом. В исследование вошли пациенты с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30). Оценка суммарного индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities, Bellamy N., 1988) осуществлялась для оценки функциональной активности суставов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Анкета WOMAC содержит 24 вопроса и оценивается по трем разделам: выраженность боли в суставе (5 вопросов), ограничение подвижности в суставе (2 вопроса), затруднения в выполнении повседневной деятельности (17 вопросов). Самочувствие оценивалось пациентами в баллах от 0 до 100 (0 баллов — без затруднений, 100 баллов — движение невозможно). При анализе полученных данных учитывался суммарный индекс WOMAC. Повторные клинические и лабораторные исследования проводились через 6 и 12 мес. после оперативного вмешательства для оценки динамики изменения состояния больного.

При выполнении оперативных вмешательств использовались заднебоковой доступ, доступ Хардинга и предложенный малоинвазивный доступ.

Операционная техника № 1 (заднебоковой доступ) — 1-я (контрольная) группа (25 больных). Положение пациента на боку, таз стабилизируют соответствующими держателями на уровне пояснично-крестцового перехода и у симфиза со стороны живота. Бедро сгибают примерно на 45°, а протезируемую конечность укладывают на поролоновую подушку с возможностью свободного передвижения. Длина разреза, 2/3 которого должны располагаться проксимальнее вертушки вертела, составляет 10–12 см. После рассечения кожи подкожный слой находящейся под ним фасции поднимают над большой ягодичной мышцей и вставляют ранорасширитель, с помощью которого можно перемещать кожное окно в проксимальном или дистальном направлениях для осуществления достаточно длинного разреза большой ягодичной мышцы и соседней широкой фасции над большим вертелом. Затем с максимальной внутренней ротацией бедра расширитель опускают в мускулатуру большой ягодичной мышцы и раскрывают. После чего вертельная сумка, покрывающая наружные ротаторы и смежные ягодичные мышцы, отслаивается и отводится дорсально. Вначале осторожно отводят крючком Лангенбека среднюю ягодичную мышцу в проксимальном направлении, отслаивают сухожилие грушевидной мышцы по возможности дистально в вертельной ямке. Узким распатором отводится малая ягодичная мышца и вставляется ретрактор Хомана. Суставная капсула и смежные ротаторы отсекаются дугообразным разрезом, который заканчивается по верхнему краю квадратной мышцы бедра с дистальной стороны. Одновременно с внутренней ротацией выделяют сухожилие наружной запирательной мышцы и расположенные на ней сосуды. Пересекают сухожилие наружной запирательной мышцы без отслоения от суставной капсулы. Ретрактор Хомана вставляется

с краниальной стороны над шейкой бедра с выделением шейки и головки. После иссечения капсулы сустава производят вывихивание головки бедренной кости путем придания конечности положения сгибания, приведения и наружной ротации, и далее осуществляются стандартные этапы тотального эндопротезирования.

Операционная техника №2 (доступ Хардинга) — 2-я группа (сравнения) (25 больных). Прямой боковой доступ, предложенный Р. Бауэром (R. Bauer) и усовершенствованный К. Хардингом (K. Hardinge) и принятый нами в качестве прототипа, включает положение пациента на хирургическом столе на здоровом боку. Кожный разрез длиной 12–16 см проводят в проекции большого вертела между его передним и задним краями на равном удалении от вертушки. Широкую фасцию бедра рассекают на всем протяжении раны, проводят тупое продольное разделение мышечных волокон средней ягодичной мышцы на протяжении 3 см выше вертушки большого вертела. Доступ к капсуле сустава осуществляют отделением при помощи электроножа субпериостально средней ягодичной мышцы и латеральной порции четырехглавой мышцы бедра от передней поверхности большого вертела и от капсулы сустава, то есть при этом доступе к тазобедренному суставу дополнительно к продольному рассечению передней порции средней ягодичной мышцы пересекают латеральную порцию четырехглавой мышцы бедра. Достаточный обзор раневой области обеспечивают введением двух ретракторов Хомана на уровне малого вертела по внутренней поверхности бедра и у верхнего края шейки бедренной кости, а также расположением между мышцами и капсулой клюва широкого ретрактора, который фиксируется за передним краем вертлужной впадины. Капсулу сустава иссекают в пределах видимости или сохраняют для последующего восстановления, после чего производят вывихивание головки бедренной кости в положении сгибания, приведения и наружной ротации конечности и выполняют дальнейшие манипуляции.

Операционная техника №3 — 3-я (основная) группа (30 больных). Для размещения пациента использовался набор, содержащий рентгенопроницаемые держатели, в следующих местах: лобковый симфиз — два длинных держателя и крестцовый отдел позвоночника — два длинных держателя. Производится трехкратная обработка кожных покровов оперируемой конечности антисептическим раствором и укрывание стерильным бельем за исключением операционного поля с соблюдением всех правил асептики-антисептики. На неоперируемую конечность до перемещения пациента в операционную надеваются тромбозэмболические и компрессионные чулки, и он укладывается на операционный стол на здоровый бок. После проведения спинномозговой анестезии производится доступ по наружнобоковой поверхности тазобедренного сустава и разрез кожи длиной 5–6 см, причем середина кожного разреза находится над серединой большого вертела, средняя и нижняя трети разреза расположены продольно. После разведения кожи и послойного рассечения подкожной клетчатки аналогич-

ным образом рассекают широкую фасцию бедра (расстояние длиной 3–4 см). После тщательного гемостаза отделяют большую ягодичную мышцу у места ее прикрепления и крючком оттягивают в направлении вверх и кзади. Мягко отодвигается вперед задний край малой ягодичной мышцы для лучшего разведения раны и визуализации капсулы сустава. Во избежание повреждения мягких тканей перед Z-образным рассечением капсулы дальнейшие манипуляции осуществляются через промежуток между средней ягодичной и грушевидной мышцами без их расслоения и рассечения. Нет необходимости отделять от капсулы сустава прямую мышцу бедра, достаточно ее отвести ретрактором вместе с передним мышечно-капсульным лоскутом кпереди. После иссечения капсулы сустава производят вывихивание головки бедренной кости путем придания конечности положения сгибания, приведения и наружной ротации. Далее осуществляются стандартные этапы тотального эндопротезирования, после вправления головки эндопротеза проверяют объем и амплитуду движений в суставе, устанавливают его анатомическую и функциональную состоятельность и ушивают операционную рану.

Данное исследование проводилось с получением письменного информированного согласия у всех пациентов в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинкской декларации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей», разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, «Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО)». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (№11, 29.12.2019).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 и стандартного пакета статистического анализа Excell 2013. Методы статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М), стандартной ошибки среднего значения ($\pm m$). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии

значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты

В исследование включено 80 пациентов с достоверным диагнозом «диспластический коксартроз тазобедренного сустава I и II рентгенологической стадии». В структуре больных трех групп наибольшее число занимали женщины (табл. 1). Средний возраст больных составил $52,2 \pm 0,65$, $51,6 \pm 0,55$ и $50,3 \pm 0,71$ года в первой, второй и третьей группах соответственно.

Во всех группах пациентов с диспластическим коксартрозом на различных этапах наблюдения после эндопротезирования фиксируется снижение уровня WOMAC ($p < 0,05$), при этом необходимо отметить, что статистический анализ отражает определенную и отличную в сравнительном аспекте эффективность лечения суставной патологии в зависимости от методики хирургического доступа. Полученные данные по индексу WOMAC и результаты их анализа представлены в табл. 2. При межгрупповом сравнении уровня WOMAC между группами отмечено, что к 6-му мес. наблюдаются статистически значимые различия во всех группах ($p < 0,05$). Между пациентами 2-й и 3-й групп имелось более выраженное значимое изменение показателей шкалы WOMAC ($p < 0,001$). Так, у больных 1-й (контрольной) группы WOMAC оказался самым высоким на вышеуказанном этапе исследований ($428,4 \pm 4,64$) и существенно отличался от пациентов остальных групп ($p < 0,001$). Самый низкий уровень показателя по шкале WOMAC через 6 мес. после эндопротезирования регистрировался у пациентов 3-й (основной) группы ($355,1 \pm 1,67$) при более высоких, по сравнению с группой контроля, показателях в этой же группе, выявленных до начала лечения ($541,4 \pm 1,66$), но они были недостоверно ниже по сравнению с группой сравнения, где в аналогичные сроки значения индекса составили $543,9 \pm 2,30$ ($p > 0,05$).

К концу исследования, то есть через 12 мес. после тотального эндопротезирования, во всех группах удалось

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых больных

Показатель	Группы пациентов		
	1-я группа (контрольная) ($n = 25$)	2-я группа (сравнения) ($n = 25$)	3-я группа (основная) ($n = 30$)
Пол, n (%)			
• мужчины	11 (44)	9 (36)	14 (46,7)
• женщины	14 (56)	16 (64)	16 (53,3)
Возраст, годы	$52,2 \pm 0,65$ (45–60)	$51,6 \pm 0,55$ (45–56)	$50,3 \pm 0,71$ (43–56)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,5 \pm 0,18$ (25–28)	$26,2 \pm 0,19$ (25–28)	$26,1 \pm 0,19$ (22–28)
Рентгенологическая стадия по Келлгрэну, n (%):			
I	16 (64)	17 (68)	21 (70)
II	9 (36)	8 (32)	9 (30)

Примечание. Показатели в группах не различаются, $p > 0,05$.

Таблица 2

Динамика индекса WOMAC у пациентов после эндопротезирования

Группы пациентов	Сроки наблюдения				
	исходно	6 мес.	$p_{\text{исход}}$	12 мес.	$p_{\text{исход}}$
1 ($n = 25$)	538,3 ± 3,14 (518-574)	428,4 ± 4,64 (382-458)	< 0,001	286,8 ± 2,87 (262-314)	< 0,001
2 ($n = 25$)	543,9 ± 2,30 (524-563)	361,2 ± 2,13 (336-375)	< 0,001	228,3 ± 2,94 (196-248)	< 0,001
p_1	> 0,05	< 0,001		< 0,001	
3 ($n = 30$)	541,4 ± 1,66 (523-557)	355,1 ± 1,67 (339-371)	< 0,001	209,6 ± 1,71 (194-223)	< 0,001
p_1	> 0,05	< 0,001		< 0,001	
p_2	< 0,05	< 0,05		< 0,001	

Примечание: p – статистическая достоверность различия показателей, (t-критерий Стьюдента).

достигнуть весьма существенных различий по индексу WOMAC — как в показателях между группами, так и при сравнении данных, выявленных в самих группах в начале и в конце наблюдений ($p < 0,001$). Самый высокий уровень WOMAC по сравнению со всеми остальными группами в этот срок сохранился в 1-й контрольной группе ($286,8 \pm 2,87$), а самый низкий показатель WOMAC наблюдался у протезированных больных, получавших малоинвазивный хирургический доступ ($209,6 \pm 1,71$). Различия между этими группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Уровень индекса WOMAC в группе сравнения ($228,3 \pm 2,94$) к концу всего исследования был достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с основной группой наблюдения ($209,6 \pm 1,71$) (табл. 1).

Таким образом, по показателям альгофункционального суммарного индекса WOMAC, который наглядно отражает клиническую эффективность проводимого хирургического доступа, в ходе исследования во всех экспериментальных группах пациентов произошел определенный регресс, но максимального снижения удалось достигнуть в основной третьей группе, где выполнялось традиционное эндопротезирование пораженного сустава в сочетании с модифицированным и мини-инвазивным оперативным доступом, а в группе контроля уровень WOMAC к концу наблюдений в отличие от двух других групп остался сравнительно высоким ($p < 0,001$).

Немаловажным при проведении исследования оказалось изучение у обследуемых пациентов показателей СОЭ и СРБ, отражающих уровень воспалительного процесса, до и после лечения, а также всего послеоперационного реабилитационного периода (табл. 3). При статистическом анализе полученных данных выявлено, что изменение уровня СРБ в 1-й группе было недостоверно к концу исследования ($p > 0,05$), а во 2-й и 3-й группах показатели достигли значимого существенного снижения по сравнению с первоначальными данными до протезирования ($p < 0,001$). Что касается межгрупповых различий, например, в начале исследований, то значения по СРБ в 1-й и 3-й группах до протезирования были выше по сравнению со 2-й группой, при этом достоверных различий между сравниваемыми группами на этом этапе наблюдений не выявлено ($p > 0,05$).

Суммируя все полученные результаты клинико-лабораторного наблюдения за пациентами, подвержен-

ными тотальному эндопротезированию по поводу диспластического коксартроза, можно сделать вывод о том, что 2-я и 3-я группы оказались лидирующими и показательными в повышении эффективности эндопротезирования тазобедренного сустава и в достижении лучших результатов по снижению в крови уровня биологического маркера, характеризующего степень развития и тяжести течения воспалительного процесса. Так в 1-й группе к концу исследования уровень белка был значимо выше по сравнению с 3-й группой ($p < 0,001$). Тогда как при сравнительной оценке между 3-й и 2-й группой полученных в аналогичные сроки результатов биохимических исследований статистически значимых различий показателей СРБ не выявлено ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что на начальных стадиях заболевания методики оперативного доступа при эндопротезировании оказывают в той или иной степени определенное влияние на увеличение количественных показателей СРБ. Другим важным фактором, оказывающим отрицательное влияние на течение послеоперационного периода и прогрессирование осложнений воспалительного характера, являются негативные изменения в показателях СОЭ, по которым у пациентов во всех группах до лечения клинически и статистически значимо отмечается некоторый рост без статистически значимой разницы только между 1-й и 2-й

Таблица 3

Показатели С-реактивного белка в группах обследуемых больных

Группы пациентов	С-реактивный белок, мг/л		p
	до эндопротезирования	через 12 мес. после эндопротезирования	
1-я ($n = 25$)	8,6 ± 0,30 (6,2–11,3)	8,8 ± 0,25 (6,7–10,5)	> 0,05
2-я ($n = 25$)	7,9 ± 0,23 (5,8–10,7)	5,6 ± 0,12 (5,0–7,5)	< 0,001
p_1	> 0,05	< 0,001	
3-я ($n = 30$)	8,4 ± 0,26 (6,6–10,7)	5,4 ± 0,11 (4,6–6,5)	< 0,001
p_1	> 0,05	< 0,001	
p_2	> 0,05	> 0,05	

Таблица 4

Показатель СОЭ во всех группах до и после лечения

Группы пациентов	СОЭ, мм/ч		p
	до эндопротезирования	через 12 мес. после эндопротезирования	
1-я (n = 25)	12,1 ± 0,24 (10,5–15,0)	11,6 ± 0,18 (9,0–13,3)	> 0,05
2-я (n = 25)	12,7 ± 0,36 (9,5–15,0)	9,1 ± 0,18 (7,8–11,0)	< 0,001
p ₁	> 0,05	< 0,001	
3-я (n = 30)	14,2 ± 0,38 (11,0–17,0)	8,7 ± 0,28 (6,0–11,0)	< 0,001
p ₁	< 0,001	< 0,001	
p ₂	< 0,01	≥ 0,05	

группами (табл. 4). В ходе исследования у 25 участников контрольной группы средний уровень СОЭ составил 12,1 ± 0,24 мм/ч (минимальные и максимальные значения — 10,5 мм/ч и 15,0 мм/ч). В клиническом анализе крови, проведенном через 12 мес. после эндопротезирования, уровень СОЭ снизился и составлял 11,6 ± 0,18 мм/ч, при этом можно говорить об отсутствии достоверных изменений в этой группе к концу исследования относительно исходных значений (p > 0,05).

По уровню снижения СОЭ статистически значимая динамика к 12-му месяцу после лечения наблюдалась у пациентов 3-й и 2-й групп. Если до начала курса базовой терапии у всех пациентов, включенных в исследование и подверженных модифицированному хирургическому доступу, изучаемый показатель составлял 14,2 ± 0,38 мм/ч, то на заключительном этапе наблюдения существенно снизился и достиг минимума 8,7 ± 0,28 мм/ч. Так, у их оппонентов во 2-й группе, где применялся традиционный доступ по Хардингу, выявленный показатель составил 9,1 ± 0,18 мм/ч, что значимо выше, чем в 3-й группе (p < 0,001).

Проведен статистический анализ взаимосвязи вида оперативного доступа со значением СОЭ к концу исследования в контрольной группе, где статистическая значимость различий до и в конце исследований оказалась недостоверной, что можно сказать и о степени достоверности различий в показателях 1-й и 3-й групп (p > 0,05).

К 12-му месяцу после завершения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных с диспластическим коксартрозом уровень СОЭ составил максимальные относительно двух других групп значения 11,6 ± 0,18 мм/ч. Таким образом, показатели анализа крови после года эндопротезирования находились, можно сказать, в пределах нормальных значений, но при этом следует отметить удовлетворительную переносимость в более отдаленные сроки после эндопротезирования, которая осуществлялась с использованием мини-инвазивного хирургического доступа, что ассоциировалось с положительной динамикой результатов оценки функционального состояния самого пациента, интенсивности болевого синдрома и количества СРБ в конце наблюдения.

Об эффективности предложенных мини-инвазивных хирургических методов в повышении качества тотального эндопротезирования крупных суставов свидетельствуют и данные, полученные некоторыми зарубежными авторами [34, 35].

Обсуждение

Согласно результатам проведенного нами исследования среди клинических и лабораторных параметров, существенно влияющих на выбор наиболее эффективной и мини-инвазивной методики хирургического доступа при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с диспластическим коксартрозом, оказались такие, как показатели индекса WOMAC, уровень в крови СРБ и СОЭ, которые могут быть связаны с излишней травматизацией костной и окружающих мягких тканей, а также с наличием сопутствующего заболевания. Традиционный хирургический доступ является более травматичным за счет большей протяженности и повреждения значительного количества мышц, что негативно сказывается на восстановлении функции сустава и одновременно может служить причиной развития воспалительных осложнений.

На Международном симпозиуме (Musculoskeletal Infection Society — MSIS, 2011) и Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции (Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection, 2018) с учетом данных некоторых ученых, которые указывали на определенную специфичность и чувствительность СОЭ и уровня СРБ как индикаторов воспаления, была подтверждена актуальность изучения роли этих факторов в улучшении диагностики перипротезной инфекции, в частности асептической этиологии [36], при которой уровень СРБ в сыворотке крови повышается в диапазоне 6–10 мг/л [10, 11], в нашем случае показатели СРБ до проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава варьировали в пределах 5,8–11,3 мг/л.

Подтвержденная результатами исследований зарубежных авторов высокая частота послеоперационных осложнений при хирургических доступах к пораженному суставу определяет необходимость снижения до минимума или по возможности исключения дополнительных травмирующих факторов на время проведения тотального эндопротезирования крупных суставов [9]. Малая инвазия при хирургическом доступе позволила нам значительно снизить и воспалительную активность заболевания и патологических изменений, что характеризуется выраженным снижением уровня СРБ и СОЭ. Наряду с этим подобный подход способствовал снижению показателей индекса WOMAC, то есть существенному улучшению клинико-функционального состояния протезированных пациентов.

Выводы

Предложенная методика хирургического доступа для эндопротезирования тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе может считаться эффектив-

ной и вполне обоснованной по причине сравнительно более выраженного улучшения функциональной способности и профилактики воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А. Эпидемиологическая оценка распространенности коксартрозов по отчетам медицинских организаций. *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(2):282–291. [Koryak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A. Epidemiological assessment of the prevalence of coxarthrosis according to the reports of medical organizations. *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(2):282–291. (In Russian)]. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.2.28
2. Freiman S.M., Schwabe M.T., Fowler L., Clohisy J.C., Nepple J.J. Prevalence of Borderline Acetabular Dysplasia in Symptomatic and Asymptomatic Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022;10(2). DOI: 10.1177/23259671211040455
3. Fu M., Zhou H., Li Y. et al. Global, regional, and national burdens of hip osteoarthritis from 1990 to 2019: estimates from the 2019 Global Burden of Disease Study. *Arthritis Res. Ther.* 2022;24:8. DOI: 10.1186/s13075-021-02705-6
4. Anderson P.M., Vollmann P., Weißenberger M., Rudert M. Total hip arthroplasty in geriatric patients — a singlecenter experience. *SICOT-J*. 2022;8(12). DOI: 10.1051/sicotj/2022011
5. Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В. Динамика качества жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(4):760–764. [Khudoshin N.A., Abaeva O.P., Romanov S.V. Dynamics of the quality of life of patients after total hip arthroplasty. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021;17(4):760–764. (In Russian)].
6. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянкин А.В., Черный А.Ж., и др. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):81–101. [Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Grigoricheva L.G., Ovsyankin A.V., Cherniy A.Zh. et al. Epidemiology of primary hip arthroplasty based on the data of the register of arthroplasty of the RNIIT named after R.R. Wreden. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(2):81–101. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101
7. Полулях М.В., Герасименко С.И., Полулях Д.М., Костюк А.Н., Гужевский И.В. Эндопротезирование при диспластическом коксартрозе. *Georgian Medical News*. 2022;(7):34–37. [Polulyakh M.V., Gerasimenko S.I., Polulyakh D.M., Kostyuk A.N., Guzhevsky I.V. Endoprosthesis in dysplastic coxarthrosis. *Georgian Medical News*. 2022;(7):34–37. (In Russian)].
8. Базлов В.А., Мамуладзе Т.З., Голеньков О.И. Выбор хирургической тактики при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава с использованием инструментов объемной визуализации. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(2):60–70. [Bazlov V.A., Mamuladze T.Z., Golenkov O.I. The choice of surgical tactics in primary and revision hip arthroplasty using volumetric imaging tools. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2020;26(2):60–70. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-2-60-70
9. Sarantis M.G., Mandrekas P.I., Stasi S. et al. Serum biomarkers for the assessment of muscle damage in various surgical approaches in primary total hip arthroplasty: a systematic review of comparative studies. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2022;46:1681–1692. DOI: 10.1007/s00264-022-05442-w
10. Xiao Cong, Zhixiang Gao, Shaoyun Zhang, Nengji Long, Kai Yao, Peng Cai, Fenglai He, Lijuan Liu and Yishan Jiang. Comparative prospective randomized study of minimally invasive transpiriformis approach versus conventional posterolateral approach in total hip arthroplasty as measured by biology markers. *International Orthopaedics*. 2021;45:1707–1717. DOI: 10.1007/s00264-021-05083-5
11. Dağtaş M.Z., Ünal Ö.K., Nacefov T., Uğutmen E. Novel lateral support system increases stability and reduces angular error in total hip arthroplasty: A case control study. *Journal of Surgery and Medicine*. 2022;6(2):186–190. DOI: 10.28982/josam.1049928
12. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T.W., DiCesare P.E., Evans R.P., Segreti J. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011;93(14):1355–1357. DOI: 10.2106/JBJS.9314ebo
13. Shohat N., Bauer T., Buttaro M., Budhiparama N., Cashman J., Della Valle C.J. et al. Hip and knee section, what is the definition of a periprosthetic joint infection (PJI) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints? Proceedings of international consensus on orthopedic infections. *J. Arthroplasty*. 2019;34(2):S325–S327. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.045
14. Ермаков А.М., Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Одноэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):172–179. [Ermakov A.M., Klyushin N.M., Ababkov Yu.V., Tryapichnikov A.S., Koyushkov A.N. One-stage revision arthroplasty in the treatment of periprosthetic infection of the hip joint. *Geniy ortopedii*. 2019;25(2):172–179. (In Russian)]. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-172-179
15. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015;1(75):116–128. [Pavlov V.V., Sadovoy M.A., Prokhorenko V.M. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of patients with periprosthetic infection of the hip joint (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2015;1(75):116–128. (In Russian)].
16. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;1(75):33–45. [Winkler T., Trumpush A., Renz N., Perka K., Bozhkova S.A. Classification and algorithm for the diagnosis and treatment of periprosthetic infection of the hip joint. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016;1(75):33–45. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
17. den Hartog, Yvon M. and Stephan B W Vehmeijer. High complication rate in the early experience of minimally invasive total hip arthroplasty by the direct anterior approach. *Acta Orthopaedica*. 2013;84:116–117. DOI: 10.3109/17453674.2013.77341
18. Rivera F., Comba L.C., Bardelli A. Direct anterior approach hip arthroplasty: How to reduce complications — A 10-years single center experience and literature review. *World J. Orthop.* 2022;13(4):388–399. DOI: 10.5312/wjo.v13.i4.388
19. Менькин З.Д., Билык С.С., Коваленко А.Н., Близиных В.В., Амбросенков А.В., Авдеев А.И., Устатов К.А. Результат первичного эндопротезирования тазобедренного сустава в сочетании с нестабильным чрезвертельным переломом бедренной кости (клинический случай). *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2. [Menkin Z.D., Bilyk S.S., Kovalenko A.N., Bliznyukov V.V., Ambrosenkov A.V., Avdeev A.I., Ustazov K.A. The result of primary hip arthroplasty in combination with an unstable petrochanteric fracture of the femur (clinical case). *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;2. (In Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28770>
20. Тихилов Р. М., Николаев Н.С., Шубняков И.И., Мясоедов А.А., Бояров А.А., Ефимов А.В. и др. Особенности эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ризомелической формой болезни Бехтерева (клиническое наблюдение). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(2):70–79. [Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Shubnyakov I.I., Myasoeodov A.A., Boyarov A.A., Efimov A.V. et al. Features of hip arthroplasty in patients with rhizomelic form of ankylosing spondylitis (clinical observation). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016;22(2):70–79. (In Russian)].
21. Гришук А.Н., Леонова С.Н., Камека А.Л. Использование алгоритма выбора хирургической тактики при перипротезной инфекции крупных суставов. *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(6):199–204. [Grishuk A.N., Leonova S.N., Kameka A.L. Using the algorithm for choosing surgical tactics in periprosthetic infection of large joints. *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(6):199–204. (In Russian)]. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.24
22. Knoth C., Zettl R., Markle A. et al. A retrospective analysis of surgical outcomes following direct anterior hip arthroplasty with or without a surgical extension table. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2020;44:1701–1709. DOI: 10.1007/s00264-020-04596-9
23. Sarraj M., Chen A., Ekhtiari S., Rubinger L. Traction table versus standard table total hip arthroplasty through the direct anterior approach: a systematic review. *HIP International*. 2020;30(6):662–672. DOI: 10.1177/1120700019900987

24. Pitta M., Esposito C.I., Li Z., Lee Y., Wright T.M., Padgett D.E. Failure after modern total knee arthroplasty: A prospective study of 18,065 Knees. *J. Arthroplasty*. 2018;33(2):407–414. DOI: 10.1016/j.arth.2017.09.041
25. Корыткин А.А., Новикова Я.С., Ковалдов К.А., Королев С.Б., Зыкин А.А., Герасимов С.А., Герасимов Е.А. Среднесрочные результаты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием ацетабулярных аугментов. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(1):9–18. [Korytkin A.A., Novikova Ya.S., Kovaldov K.A., Korolev S.B., Zykin A.A., Gerasimov S.A., Gerasimov E.A. Medium-term results of revision hip arthroplasty using acetabular augments. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019;25(1):9–18. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-1-9-18.19
26. Мурылев В.Ю., Кавалерский Г.М., Терентьев Д.И., Рукин Я.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В. Пятилетние результаты применения керамических и керамополиэтиленовых пар трения при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(1):89–97. [Murylev V.Yu., Kavalersky G.M., Terentiev D.I., Rukin Ya.A., Elizarov P.M., Muzychenkov A.V. Five-year results of the use of ceramic and ceramic-polyethylene friction pairs in hip arthroplasty. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(1):89–97. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-89-97
27. Николаев Н.С., Ефимов А.В., Петрова Р.В., Ковалев Д.В., Иванов М.И. Ведение пациентов в послеоперационном периоде после выполненной малоинвазивным доступом артропластики тазобедренного сустава. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;4:32–38. [Nikolaev N.S., Efimov A.V., Petrova R.V., Kovalev D.V., Ivanov M.I. Management of patients in the postoperative period after minimally invasive hip arthroplasty. *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*. 2019;4:32–38. (In Russian)]. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-4-32-38
28. Горянная Н. А., Ишекова Н.И., Попов В.В., Бондаренко Е.Г. Изменение качества жизни пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава на первом этапе реабилитации. *Экология человека*. 2017;(1):41–44. [Goryannaya N.A., Isheкова N.I., Popov V.V., Bondarenko E.G. Changes in the quality of life of patients after hip arthroplasty at the first stage of rehabilitation. *Ekologiya cheloveka*. 2017;(1):41–44. (In Russian)].
29. Ежов И.Ю., Корыткин А.А., Бобров М.И., Загребов В.И., Шибашев А.В. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2010;5(1):22–25. [Ezhov I.Yu., Korytkin A.A., Bobrov M.I., Zagrebov V.I., Shebashev A.V. The problem of purulent-necrotic and early purulent-septic complications in hip arthroplasty. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2010;5(1):22–25. (In Russian)].
30. Sweerts L., Hoozeboom T.J., van Wessel T., van der Wees P.J., van de Groes S.A.W. Development of prediction models for complications after primary total hip and knee arthroplasty: a single-centre retrospective cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2022;12(8):e062065. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062065
31. Бортюлева О.В., Басков В.Е., Бортюлев П.И., Барсуков Д.Б., Поздник И.Ю. Реабилитация подростков после хирургического лечения диспластического коксартроза. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2018;6(1):45–50. [Bortuleva O.V., Baskov V.E., Bortulev P.I., Barsukov D.B., Pozdnik I.Yu. Rehabilitation of adolescents after surgical treatment of dysplastic coxarthrosis. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2018;6(1):45–50. (In Russian)]. DOI: 10.17816/PTORS6145-50
32. Sung-Chan Ki., Byung-Hak Kim, Ji-Hoon Ryu, Dae-Hyun Yoon, Young-Yool Chung. Total hip arthroplasty using two-incision technique. *clinics in orthopedic surgery*. 2011;3(4):268–73. DOI: 10.4055/cios.2011.3.4.268
33. Goebel S., Steinert A.F., Schillinger J. et al. Reduced postoperative pain in total hip arthroplasty after minimal-invasive anterior approach. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2012;36:491–498. DOI: 10.1007/s00264-011-1280-02
34. Krishna A, Vijayakumar V, Bansal T, Garg SK, Gupta S, Jain G. Does Cementing Influence CRP and ESR Levels after Total Hip Replacement in Early Postoperative Period? A Prospective Interventional Study. *J. Clin. Diagn. Res*. 2022;16(8):17–20. DOI: 10.7860/JCDR/2022/55984/16779
35. Sanchez-Sotelo J., Shohat N., Tan T., Thirukumaran C.P., Winters B. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. *J. Orthop. Res*. 2019;37(5):997–1006. DOI: 10.1002/jor.24293

Поступила 15.12.2022

Информация об авторе/Information about author
Насирли Джафар Алиаббас оглы (Nasirli Jafar Aliabbas oglu) — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедии и травматологии Азербайджанского медицинского университета

Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова» Уральского отделения РАН, 163000, Архангельск, Россия

Цель работы. Выявить особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации. **Материал и методы.** Обследовано 84 человека в возрасте от 21 до 55 лет, среди них 35 больных АИТ и 49 практически здоровых на момент обследования лиц. Исследование включало определение агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофилов, проведение иммунопероксидазной реакции, проточной цитометрии, иммуноферментного анализа. **Результаты.** У больных АИТ, проживающих в Арктике, установлено усиление процессов агрегации эритроцитов (82,86% против 65,31%) и тромбоцитов (11,43% против 2,04%), увеличение количества моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра (5,71% против 2,04%) и нейтрофилов с азурофильной зернистостью (14,28% против 10,20%). Патологические процессы при АИТ сочетаются с высокой частотой регистрации нейтропении (34,28% против 18,37%) и дефицитом фагоцитарной защиты (34,28% против 4,08%). Компенсаторная реакция при нейтропении проявляется в высоком уровне регистрации моноцитоза (48,57%) и эозинофилии (17,14%). У пациентов с АИТ выявлено снижение общего содержания лимфоцитов, преимущественно с рецепторами CD3+, CD3–CD16+CD56+, CD71+, CD25+, CD54+, а также уровня sCD25, sCD54 на фоне увеличения концентрации ИФН-γ, ИЛ-6, IgA, M, G. **Заключение.** Патогенетическим механизмом усиления повреждения тканей и воспаления у больных АИТ, проживающих в Арктике, является сочетание повышенного уровня агрегации эритроцитов, тромбоцитов, дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов с выходом азурофильных гранул и вакуолизации цитоплазмы и ядра моноцитов. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности на фоне увеличения гуморальных реакций отражает риск формирования аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; агрегация эритроцитов; агрегация тромбоцитов, вакуолизация моноцитов; азурофильная зернистость нейтрофилов; фенотипы лимфоцитов, цитокины, иммуноглобулины, жители Арктики.

Для цитирования: Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации. *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):216–222. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222>

Для корреспонденции: Верещагина Ксения Витальевна — e-mail: vereschagina.ks@yandex.ru

Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.

FEATURES OF HEMATOLOGICAL AND IMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS LIVING IN THE ARCTIC REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163000, Arkhangelsk, Russia

Objective. To identify the features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis, living in the Arctic region of the Russian Federation. **Material and methods.** The study involved 84 people aged 21–55, including 35 patients with AIT and 49 practically healthy ones at the time of examination. The study included estimating of erythrocyte aggregation, platelets, neutrophil granulocytes, lymphocytes, hemogram, neutrophil phagocytic activity, immunoperoxidase reaction, flow cytometry, enzyme immunoassay (EIA). **Results.** In patients with AIT living in the Arctic, an increase in the aggregation of erythrocytes (82.86% vs. 65.31%) and platelets (11.43% vs. 2.04%), an increase in the number of monocytes with vacuolization of cytoplasm and nucleus (5.71% vs. 2.04%) and neutrophils with azurophilic granularity (14.28 vs. 10.20%) was found. Pathological processes in AIT are combined with a high frequency of neutropenia incidence (34.28% vs. 18.37%) and a deficiency of phagocytic protection (34.28% vs. 4.08%). The compensatory reaction in neutropenia is manifested in a high level of monocytosis registration (48.57%) and eosinophilia (17.14%). In patients with AIT, a decrease in the total content of lymphocytes was revealed mainly with CD3+, CD3–CD16+CD56+, CD71+, CD25+, CD54+ receptors, as well as the level of sCD25, sCD54 against the background of an increase in the concentration of IFN-γ, IL-6, IgA, M, G. **Conclusion.** The pathogenetic mechanism of tissue damage and inflammation exacerbation in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) living in the Arctic is a combination of increased levels of erythrocyte and platelet aggregation, degranulation of neutrophil granulocytes with the release of azurophilic granules, and vacuolization of monocyte cytoplasm and nucleus. Reduction in cell-mediated cytotoxicity alongside an increase in humoral reactions reflects the risk of autoimmune processes formation. **Keywords:** autoimmune thyroiditis; erythrocyte aggregation; platelet aggregation; monocyte vacuolization; azurophilic granulation of neutrophils; lymphocyte phenotypes; cytokines; immunoglobulins; Arctic residents.

Key words: autoimmune thyroiditis; thyroid hormones; cell aggregation; monocyte vacuolization; azurophilic neutrophil granularity; inhabitants of the Arctic.

For citation: Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis living in the Arctic region of the Russian Federation. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):216–222. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222>

For correspondence: Ksenia V. Vereshchagina — e-mail: vereschagina.ks@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The work was supported by the competition of scientific projects of young scientists of the FITSKIA Ural Branch of the Russian Academy of Sciences dedicated to the Decade of Science and Technology in the Russian Federation “Development and justification of risk criteria for the formation of homeostasis regulation disorders by the level and activity of autoantibody formation” (No. 122111400008-4).

Received 27.12.2022

Жители, проживающие в Арктическом регионе, наиболее часто подвержены влиянию комплекса экстремальных климатогеографических факторов Арктики. В ряде случаев неблагоприятные условия внешней среды являются пусковым механизмом аутоиммунного процесса [1]. При аутоиммунном тиреоидите (АИТ) наблюдается нарушение иммунной толерантности. Повреждающее действие на ткани щитовидной железы оказывают как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции [2]. Основными особенностями иммунной реактивности у практически здоровых людей, проживающих в Арктике, являются повышенная фоновая активность пролиферации лимфоцитов, цитокиновая активность и аутоантителообразование [3]. Напряжение иммунного фона приводит, с одной стороны, к торможению возрастного развития иммунной системы, с другой — к сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза и формированию вторичных иммунодефицитов [4]. Изучение показателей периферической крови является первичным компонентом диагностического обследования и динамического наблюдения за больными. Кроветворные органы чрезвычайно чувствительны к различным физиологическим и патологическим воздействиям на организм [5]. Поэтому важность изучения гематологических показателей при заболевании АИТ не вызывает сомнения.

В доступной литературе отсутствуют исследования особенностей гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территории, относящейся к экстремально дискомфортной зоне проживания. Таким образом, наше исследование представляет собой актуальную тему для изучения.

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации.

Материал и методы

В исследовании приняли участие лица, проживающие в Арктическом регионе Российской Федерации, населенных пунктах г. Кандалакша, пос. Ревда, с. Ловозеро Мурманской области (67° с.ш. и 34° в.д.), пос. Нельмин Нос, Красное Ненецкого автономного округа (67° с.ш. и 53° в.д.), которые относятся к экстремально дискомфортной зоне проживания с интенсивным воздействием суровых природно-климатических условий на людей и напряжением адаптационных систем [6]. Обследование пациентов проводили в зимний сезон (с декабря по январь) в 2009–2021 гг.

В работу включены результаты обследования 84 пациентов. Из них группу больных АИТ составили 35 че-

ловек (32 женщины и 3 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст $39,62 \pm 1,45$ года). Длительность заболевания составила $3,25 \pm 1,1$ года. Группу практически здоровых лиц составили 49 человек (40 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст $43,84 \pm 1,68$ года).

Критерии включения: коренные жители Арктической зоны Российской Федерации (для двух групп). Основная группа — больные с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит». Группа сравнения — практически здоровые лица, не имеющие аутоиммунных заболеваний на момент исследования. **Критерии исключения:** наличие в анамнезе сопутствующей патологии инфекционного и неинфекционного генеза, наличие других форм тиреопатий.

Все исследования проводили с согласия волонтеров в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г., с изменением и дополнением от 2013 г.), были одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 27.11.2020).

Заключения о состоянии здоровья людей и диагностике АИТ получены из записей медицинских документов обследуемых (г. Кандалакша — ГОБУЗ Кандалакшская ЦРБ, пос. Ревда, с. Ловозеро — ГОБУЗ Ловозерская ЦРБ, пос. Нельмин Нос, Красное НАО — ГБУЗ НАО «ЦРПЗРНО»).

Тиреоидный профиль гормонов больных АИТ был выполнен медицинскими работниками центра профессиональной диагностики «Биолам». Гематологические и иммунологические показатели выполнены авторами на базе организации в лаборатории регуляторных механизмов иммунитета.

Комплекс гематологического анализа включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5-компонентной дифференциацией лейкоцитов) на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом микроскопии в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, из расчета частоты встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения [7–9].

Уровень моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра, нейтрофилов с азурофильной зернистостью оценивали с помощью микроскопии в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы, в 100 полях зрения.

Иммунологическое исследование включало изучение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоци-

тов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы; содержание фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD3–CD16+CD56+, CD71+, CD54+, CD25+) — методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами Immunotech а Beckman Coulter Company (Франция) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», Москва); концентрации цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) -6, ИЛ-10, иммуноглобулинов классов А, М, G, свободных молекул sCD25, sCD54 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis фирмы Bio-RAD (Германия).

Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$), достоверность различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Использовался пакет компьютерной программы Microsoft Excel MX. Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0.

Результаты

У больных АИТ, проживающих в Арктике, средние концентрации тиреоидных гормонов находились в пределах физиологической нормы (табл. 1). У 62,86% пациентов регистрировали высокое содержание антител к тиреопероксидазе ($90,53 \pm 2,58$ МЕ/мл). Данный показатель является одним из критериев диагностики АИТ. В патогенезе АИТ определенную роль играет гуморальный иммунный ответ, обусловленный антителами к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, которые способствуют развитию и хронизации АИТ, являясь причиной гибели фолликулярных клеток щитовидной железы за счет индукции механизмов повреждения и апоптоза [10].

При АИТ выше содержание эритроцитов ($4,63 \pm 0,14$ и $4,32 \pm 0,18 \times 10^{12}$ кл/л; $p < 0,01$), гемоглобина ($145,12 \pm 3,31$ и $132,08 \pm 5,15$ г/л; $p < 0,01$), тромбоцитов ($248,33 \pm 19,08$ и $233,7 \pm 18,82 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$), что подтверждается

Таблица 1

Тиреоидный профиль больных АИТ, проживающих в Арктике ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	$M \pm m$	Уровни референсных значений
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	$0,90 \pm 0,22$	0,3–4,0
Тироксин (Т4), мкг/мл	$6,40 \pm 0,72$	4,7–12,4
Трийодтиронин (Т3), нг/мл	$1,05 \pm 0,08$	0,8–2,1
Тироксин (Т4) свободный, пмоль/л	$12,59 \pm 1,50$	10–25
Трийодтиронин (Т3) свободный, пмоль/л	$3,70 \pm 0,23$	2,5–5,8
Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе, МЕ/мл	$90,53 \pm 2,58$	До 30

увеличением частоты регистрации эритроцитоза в 2 раза ($45,71 \pm 3,38$ и $20,41 \pm 0,92\%$ соответственно) и тромбоцитоза в 2,7 раза ($5,71 \pm 0,49$ и $2,04 \pm 0,84\%$). Установлено увеличение уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов у обследованных лиц с АИТ (рис. 1; рис. 2 и 3 — см. стр. 3 обложки).

У больных АИТ, проживающих в Арктике, выявлено увеличение уровня моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра, нейтрофилов с азурофильной зернистостью (рис. 4; рис. 5, 6 — см. стр. 3 обложки).

У больных АИТ содержание лейкоцитов не изменяется по сравнению с практически здоровыми лицами, проживающими в Арктике ($5,90 \pm 0,24$ и $5,96 \pm 0,29 \times 10^9$ кл/л соответственно). Однако у лиц с АИТ выше абсолютное содержание моноцитов ($0,70 \pm 0,15$ и $0,20 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$), эозинофилов ($0,22 \pm 0,08$ и $0,10 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$) и ниже — лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов ($2,27 \pm 0,21$ и $2,82 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; $2,54 \pm 0,17$ и $2,84 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,01$ соответственно), что соотносится с более высокой частотой регистрации уровня моноцитоза ($48,57 \pm 3,98\%$), эозинофилии ($17,14 \pm 2,49\%$ против $2,04 \pm 0,94\%$), а также лимфопении ($25,71 \pm 2,93\%$ против $10,20 \pm 0,65\%$) и нейтро-

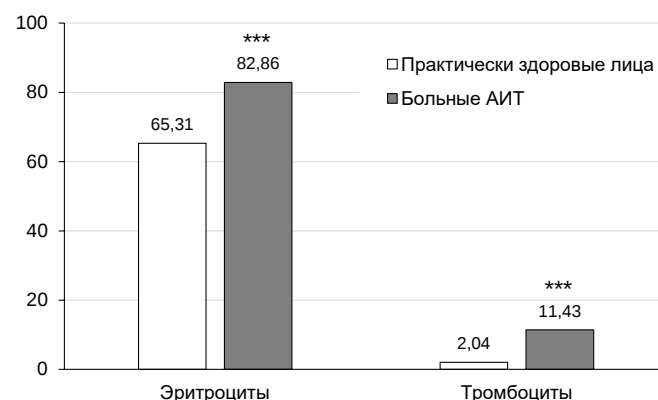


Рис. 1. Уровни агрегации эритроцитов и тромбоцитов у практически здоровых лиц и больных АИТ, проживающих в Арктике (***) $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с показателями практически здоровых лиц)

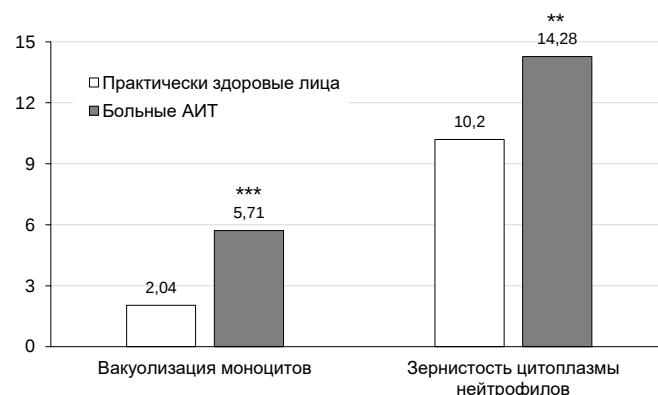


Рис. 4. Уровень моноцитов с вакуолизацией ядра и цитоплазмы и нейтрофилов с азурофильной зернистостью у практически здоровых лиц и больных с АИТ, проживающих в Арктике (***) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с показателями практически здоровых лиц)

Таблица 2

Содержание фенотипов лимфоцитов у практически здоровых людей и больных АИТ, проживающих в Арктике

Показатель, × 10 ⁹ кл/л	Практически здоровые жители	Пациенты с АИТ
CD3+	0,81 ± 0,07	0,47 ± 0,06***
CD4+	0,56 ± 0,06	0,47 ± 0,09*
CD3–CD16+CD56+	0,50 ± 0,05	0,33 ± 0,04**
CD71+	0,54 ± 0,05	0,42 ± 0,08**
CD54+	0,42 ± 0,03	0,30 ± 0,06**
CD25+	0,56 ± 0,04	0,43 ± 0,07**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с практически здоровыми лицами.

пении ($37,14 \pm 3,38\%$ против $18,36 \pm 0,46\%$). Фагоцитарная активность нейтрофилов в среднем у больных АИТ ниже ($45,02 \pm 5,50\%$ и $77,98 \pm 2,13\%$; $p < 0,001$) с более высокой частотой регистрации дефицита активных фагоцитов в 8 раз ($34,28\%$ против $4,08\%$).

У пациентов с АИТ снижение общего содержания лимфоцитов происходит преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, молекулы адгезии, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и ИЛ-2 (табл. 2).

У больных АИТ выше уровни содержания IgA ($4,08 \pm 0,25$ и $2,02 \pm 0,13$ г/л; $p < 0,001$), IgM ($2,89 \pm 0,18$ и $2,13 \pm 0,11$ г/л; $p < 0,01$) и IgG ($2,80 \pm 0,18$ и $0,26 \pm 0,11$ г/л; $p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов с АИТ установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов интерферона γ (ИФН- γ) ($12,78 \pm 1,08$ до $22,16 \pm 3,46$ пг/мл; $p < 0,001$) и ИЛ-6 ($3,90 \pm 0,35$ до $18,27 \pm 2,96$ пг/мл; $p < 0,001$) в пределах физиологической нормы.

Обращает внимание, что у больных АИТ по сравнению с группой практически здоровых людей снижается концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($19,05 \pm 5,54$ до $2,52 \pm 1,59$ пг/мл; $p < 0,001$).

Установлено, что у больных АИТ снижение содержания мембранных лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 (CD25+) и молекуле межклеточной адгезии (CD54+) происходит параллельно со снижением концентрации соответствующих свободных рецепторов sCD25 ($3,84 \pm 0,14$ до $3,47 \pm 0,17$ нг/мл; $p < 0,05$) и sCD54 ($216,88 \pm 9,75$ до $177,96 \pm 7,19$ нг/мл; $p < 0,01$).

Обсуждение

Агрегация эритроцитов является исходно нормальным процессом и следствием действия сил потока крови, что обосновано классическими работами R.S. Fahræus (1921) и Н. Schmid-Schonbein (1968). Имеются сведения, что увеличение выраженности и продолжительности агрегации создает риск развития заболеваний [11]. Гиперагрегация эритроцитов и сопутствующее ей повышение вязкости крови выявлены при заболеваниях разного генеза [12]. Подобное нарушение биомеханических свойств крови является патологическим процессом. Ги-

перагрегацию эритроцитов, с одной стороны, рассматривают как деструктивное явление [13], а с другой — как компенсаторную реакцию. Образовавшиеся «монетные столбики» способствуют краевому состоянию или маргинации лейкоцитов (когда эти клетки выходят из осевого кровотока и катятся по эндотелию) и могут интенсифицировать защитные реакции.

При патологии щитовидной железы происходит повышение обратимой агрегации эритроцитов [14], связанной с изменением концентрации белков плазмы крови, дестабилизацией и деструкцией мембран эритроцитов и увеличением активности перекисного окисления липидов [15]. Биологически активные вещества, выделяемые эритроцитами при разрушении, приводят к активации и агрегации тромбоцитов [16]. Известно, что при АИТ увеличивается продолжительность жизни тромбоцитов с повышением количества «старых» тромбоцитов [17].

Ранее нами выявлено, что активность агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Арктики выше в 1,5–2,5 раза, чем у лиц, проживающих на неарктическом европейском севере РФ [18].

Вакуолизация цитоплазмы моноцитов свидетельствует об активации гидролитических ферментов лизосом, необходимых для эффективного киллинга возбудителей в анаэробных условиях в отсутствие респираторного взрыва, а вакуолизация ядра является одним из этапов гибели клетки [19]. При этом у больных АИТ 5,71% моноцитов с вакуолизацией ядра и цитоплазмы мигрируют к очагу воспаления.

Увеличение уровня нейтрофилов с азурофильной зернистостью, возможно, связано с нарушением регуляции высвобождения нейтрофильных азурофильных гранул, что вызывает усиление повреждения тканей и воспаления во время аутоиммунного заболевания. Большое значение в секреции азурофильных гранул имеет сигнализация, идущая от рецепторов адгезии, вследствие чего азурофильные гранулы труднее мобилизуются при влиянии растворимых стимуляторов секреции [20].

Установлено, что у больных АИТ, проживающих в Арктике, выявлен высокий уровень частоты регистрации нейтропении и дефицита активных нейтрофильных фагоцитов. Повышенная частота моноцитоза и лимфопении у больных АИТ соотносится с ранее полученными данными [21]. Отличие наблюдается в содержании лимфоцитов. Так, в нашем исследовании выявлено снижение содержания лимфоцитов за счет зрелых Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, молекулы адгезии, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и ИЛ-2. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности происходит, возможно, в результате компенсации при увеличении гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных. Некоторые генетические факторы и факторы окружающей среды могут привести к нарушениям функций Т-клеток, В-клеток и антигенпрезентирующих клеток, что изменяет иммунный гомеостаз и приводит к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. Известно, что механизм срыва аутоотолерантности при

АИТ обусловлен нарушением периферической аутоагрессивности с дефицитом Treg, а наибольшее значение имеет клеточное звено иммунитета — активация CD4⁺ Т-лимфоцитов (большую роль играет Th1, а также нарушение баланса Treg/Th17), которые в свою очередь активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги [22]. В литературе имеются данные о достоверном снижении абсолютной концентрации CD4⁺ на фоне повышения натуральных киллеров у пациентов с АИТ, проживающих в условиях Среднего Приобья [23]. Есть сведения о возможном лимфоцитозе у лиц с АИТ за счет Т-хелперов и Т-киллеров при снижении количества Т-супрессоров. Для обследованной группы лиц с АИТ также характерно повышение уровня содержания IgA, IgM и IgG по сравнению с практически здоровыми, проживающими в Арктике. IgG и IgM могут способствовать агрегации эритроцитов [24]. IgG-антитела вызывают деструкцию клеток вследствие присоединения к их поверхности [25]. Однако даже при патологических ситуациях эритроциты защищаются от IgG-зависимого разрушения методом аккумуляции молекул IgG внутри клетки [26]. В литературе имеются данные о том, что повышенный уровень иммуноглобулинов (IgA и IgG) наблюдается у пожилых пациентов с длительным воспалительным процессом в щитовидной железе. Это вызывает патологические изменения, контролируемые негативным реагентом воспаления, включая стимуляцию синтеза цитокинов [27].

Цитокиновый профиль больных АИТ, проживающих в Арктике, характеризуется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов ИФН- γ и ИЛ-6 в пределах физиологической нормы и снижением уровня естественного иммунодепрессанта иммунной реакции ИЛ-10.

Известно, что ИФН- γ играет ключевую роль в инициации аутоиммунных заболеваний и регуляции продукции аутоантител, подавляя транскрипцию гена тиреоглобулина и модулируя функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток щитовидной железы, экспрессию HLA II класса на поверхности тиреоцитов [28]. ИФН- γ нормализует количество клеток с рецептором CD95⁺, стимулирует процессы репарации ДНК и является фактором защиты клеток от преждевременной гибели [29].

ИЛ-6 вырабатывается Т-лимфоцитами после стимуляции антигеном и действует на поздних стадиях созревания В-клеток, стимулируя синтез секреторных иммуноглобулинов, активирует и повышает цитотоксичность Т-клеток, способствует пролиферации тимоцитов [29]. Поддержание концентрации ИФН- γ и ИЛ-6 в крови в референсных пределах содержания у пациентов с АИТ свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания.

ИЛ-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α разными клетками и влияет на развитие аутоиммунного процесса. ИЛ-10 участвует в регуляции микроциркуляции и изменении общего сопротивления сосудов, а также снижает экспрессию генов адгезивных молекул, изменяя тем самым соотношение маргинального и циркулирующего пула клеток, активность их адгезии к эндотелию и хоминга [30].

Получены интересные, на наш взгляд, данные о параллельном снижении содержания мембранных и сывороточных форм рецепторов к ИЛ-2 (CD25⁺) и молекуле межклеточной адгезии (CD54⁺) у больных АИТ, проживающих в Арктике. В предыдущих работах нами установлено, что у практически здоровых жителей Арктики по сравнению с лицами, проживающими на европейском севере РФ, в 2–3 раза чаще регистрируются повышенное содержание в крови sCD71, sCD23, sCD25, sCD54 и sCD62L, которое взаимосвязано с относительно высоким уровнем активированности иммунного фона и напряжением регуляторных систем [4]. Кроме этого, имеются многочисленные сведения о прогностическом и диагностическом значении повышенных внеклеточных рецепторных структур при различных патологических процессах [31]. Возможно, у больных АИТ, проживающих в Арктике, снижение уровня sCD25, sCD54 свидетельствует о низкой функциональной активности клеток, что подтверждается уменьшением содержания активированных Т-лимфоцитов к ИЛ-2. Известно, что снижение содержания клеток с рецептором к ИЛ-2 регистрируется при врожденных иммунодефицитах, аутоиммунных процессах, ВИЧ-инфекции, грибковых и бактериальных инфекциях, воздействии ионизирующей радиации, старении, отравлении тяжелыми металлами [32].

Адгезивные молекулы играют важную роль в различных воспалительных и иммунных реакциях, включая активацию и сенсибилизацию лимфоцитов [31]. Их экспрессия на лимфоцитах и тиреоцитах индуцируется ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ . sCD54 были выявлены в сыворотке крови здоровых лиц, а более высокие концентрации установлены при многих заболеваниях (опухолевых процессах, аутоиммунных заболеваниях, остром коронарном синдроме, хронической ИБС, инфекциях и других патологических процессах) [33].

Таким образом, выявленные особенности характеризуют патологическое течение аутоиммунного процесса у жителей Арктического региона РФ.

Заключение

Итак, у больных АИТ, проживающих на арктических территориях РФ, выявлен повышенный уровень агрегации эритроцитов (82,86%) и тромбоцитов (11,43%), являющийся важным показателем патогенеза АИТ. В условиях патологии ухудшение реологических свойств крови может стать первоосновой нарушения функций внутренних органов, что во многом способно определить тяжесть состояния пациента и дальнейший прогноз. Кроме всего прочего, патологические процессы при АИТ сочетаются с высокой частотой регистрации нейтропении (34,28 против 18,37%) и дефицитом фагоцитарной защиты (34,28% против 4,08%). Компенсаторная реакция при нейтропении проявляется в высоком уровне регистрации моноцитоза (48,57%) и эозинофилии (17,14%). Также патогенетическим механизмом усиления повреждения тканей и воспаления при АИТ является дегрануляция нейтрофильных гранулоцитов с выходом аузоофильных гранул и вакуолизация цитоплазмы и ядра моноци-

тов, свидетельствующие об активации гидролитических ферментов лизосом и дальнейшей клеточной гибели. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности возможно в результате компенсации при увеличении гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных. Так, у больных АИТ выше уровень содержания IgA, IgM и IgG. Установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИФН- γ и ИЛ-6 в пределах физиологической нормы и снижение естественного иммунодепрессанта ИЛ-10. У больных АИТ снижение содержания мембранных лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 (CD25+) и молекуле межклеточной адгезии (CD54+) происходит параллельно со снижением концентрации соответствующих свободных рецепторов sCD25 и sCD54.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана конкурсом научных проектов молодых ученых ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, посвященным десятилетию науки и технологии в Российской Федерации «Разработка и обоснование критериев риска формирования нарушений регуляции гомеостаза по уровню и активности аутоантителообразования» (№ 122111400008-4).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shidlovskyy O.V., Shidlovskyy V.O., Sheremet M.I. et al. Pathogenetic mechanisms, clinical signs and consequences of the autoimmune thyroiditis impact on body systems. *Inter. J. Endocrinol.* 2022;18(1):70–77. DOI: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1147
- Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;33(6):1–13. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Ставинская О.А., Добродеева Л.К. Митохондриальный путь инициации апоптоза лимфоцитов на фоне подавления пролиферации Т-клеток при лимфопении у практически здоровых жителей Арктики. *Экология человека.* 2018;5:22–27. [Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K. Mitochondrial pathway of initiation of lymphocyte apoptosis against the background of suppression of T-cell proliferation in lymphopenia in practically healthy Arctic residents. *Ekologiya cheloveka.* 2018;5:22–27. (In Russian)].
- Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН: 2014. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karjakina O.E. Interrelations in the immune system. Ekaterinburg: RIO UrO RAN: 2014. (In Russian)].
- Гематология. Под ред. О.Н. Полозюк. Донской ГАУ, 2019. [Gematologiya. Ed by O.N. Polozuk. Donskoy GAU, 2019. (In Russian)].
- Васильев В.В., Селин В.С. Метод комплексного природоохранный районирования и выделение южной границы Российской Арктики. *Вестник Кольского научного центра РАН.* 2014;16(1):64–71. [Vasil'ev V.V., Selin V.S. The method of integrated environmental management zoning and allocation of the southern border of the Russian Arctic. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN.* 2014;16(1):64–71. (In Russian)].
- Carneiro J., Lima R., Campos J.B.L.M. et al. A microparticle blood analogue suspension matching blood rheology. *Soft. Matter.* 2021;17(14):3963–3974. DOI: 10.1039/d1sm00106j
- Ашкинази И.Я. Метод количественной визуальной оценки агрегации эритроцитов. Л., 1986. [Ashkinazi I.Ya. Method of quantitative visual assessment of erythrocyte aggregation. Leningrad., 1986. (In Russian)].
- Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Под ред. И.А. Зупанец. Харьков, «Золотые страницы», 2005. [Clinical laboratory diagnostics: research methods. Ed. by I.A. Zupanets. Khar'kov, «Zolotyie stranitsy», 2005. (In Russian)].
- Ates I., Arikian M.F., Altay M. et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch. Physiol. Biochem.* 2018;124(4):351–356. DOI: 10.1080/13813455.2017.1408660
- Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020;19(1):82–92. [Litvickij P.F. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция.* 2020;19(1):82–92. (In Russian)].
- Caimi G., Lo Presti R., Carlisi M. Reflections on the unexpected laboratory finding of hemorheological alterations observed in some haematological disorders. *Microvasc. Res.* 2021;136:104–171. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104171
- Schmid-Schonbein H., Rieger H., Gallasch G. et al. Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors. *Bibliotheca Anatomica.* 1977;16(2):484–489.
- Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Грацианова Н.Д. Обратимая агрегация эритроцитов у детей с патологией щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 1998;45(2):17–19. [Kravets E.B., Novitskii V.V., Gratsianova N.D. Reversible aggregation of erythrocytes in children with thyroid pathology. *Problemy endokrinologii.* 1998;45(2):17–19. (In Russian)].
- Salerno M., Improda N., Capalbo D. Management of endocrine disease. Subclinical hypothyroidism in children. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183(2):13–28. DOI: 10.1530/EJE-20-0051
- Duan R., Goldmann L., Li Y. et al. Spontaneous Platelet Aggregation in Blood Is Mediated by Fc γ RIIA Stimulation of Bruton's Tyrosine Kinase. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):76. DOI: 10.3390/ijms23010076
- Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Состояние тромбоцитарного звена гомеостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2015;10(2):542–551. [Baranov D.Z., Stroeve Yu., Churilov L.P. The state of the platelet link of homeostasis in patients with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2015;10(2):542–551. (In Russian)].
- Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., et al. Inter-cellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of high latitudes. *Bio.Med. Res. International.* 2021;2021:7086108. DOI: 10.1155/2021/7086108
- Perera R.M. Zooming in on the cell biology of disease. *Mol. Biol. Cell.* 2021;32(22):4–8. DOI: 10.1091/mbc.E21-09-0459
- Ottonello L., Epstein A.L., Mancini M. et al. Monoclonal LYM-1 antibody-dependent cytotoxicity by human neutrophils exposed to GM-CSF: auto-regulation of target cell attack by catapsin G. *J. Leukocyte Biol.* 2004;75(1):99–105. DOI: 10.1189/jlb.0403133
- Клиническая эндокринология: руководство для врачей. под ред. Е.А. Холодовой. М., Медицинское информационное агентство, 2011. [Clinical Endocrinology: a guide for doctors. Ed by E.A. Xolodovoj. Moscow, Medical Informational Agency, 2011. (In Russian)].
- Liu C., Yang H., Shi W. et al. MicroRNA-mediated regulation of T helper type 17/regulatory T-cell balance in autoimmune disease. *Immunology.* 2018;155(4):427–434. DOI: 10.1111/imm.12994
- Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Оценка и вклад в патогенез аутоиммунотиреоидита отдельных параметров гормонального и иммунного статуса. *Дневник казанской медицинской школы.* 2017;4(18):30–32. [Bolotskaja L.A., Tarljun A.A. Assessment and contribution to the pathogenesis of autoimmune thyroiditis of individual parameters of hormonal and immune status. *Dnevnik kazanskoy medicinskoj shkoly.* 2017;4(18):30–32. (In Russian)].
- Izumida Y., Seiyama A., Maeda N. Erythrocyte aggregation: bridging by macromolecules and electrostatic repulsion by sialic acid. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1991;1067(2):221–226. DOI: 10.1016/0005-2736(91)90047-c
- Kaufmann S.H.E. Corrigendum: immunology's coming of age. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:12–14. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01214
- Brittain N.J., Erexson C., Faucette L. et al. Non-opsonising aggregates of IgG and complement in haemoglobin C erythrocytes. *British Journal of Haematology.* 2007;136(3):491–500. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06446.x
- Aghayev R.M., Sadikhov F.G., Aliyev F.C. Evaluation of immunological changes in patients with diffuse form of autoimmune thyroiditis during laser photodynamic therapy. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2021;4(69):32–37. DOI: 10.35805/bsk2021iv032
- Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М. и др. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(5):15–23. [Sviridenko N.Yu., Bessmertnaya E.G., Belovalova I.M. et al. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with Graves' dis-

- ease and endocrine ophthalmopathy. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(5):15–23. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl12544
29. Luty J., Ruckemann-Dziurdzińska K., Witkowski J.M. et al. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease — Complex interplay between cells and cytokines. *Cytokine*. 2019;116:128–133. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.01.003
 30. Hebeda C.B., Teixeira S.A., Tamura E.K. et al. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10. *Clin. Exp. Immunol.* 2011;165(2):172–179. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04396.x
 31. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография. Нижний Новгород, Издательский салон, 2022. [Novikov V.V. Soluble differentiation molecules in inflammatory processes (The second life of proteins): monograph. Nizhnij Novgorod, Izdatelskij salon, 2022 (In Russian)].
 32. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16–21. [Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004;3(2):16–21. (In Russian)].
 33. Гусев Д.Е., Палицева Е.М., Потиевский Б.Г. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2009;2:11–14. [Gusev D.E., Palitseva E.M., Potievskiy B.G. Adhesion molecules sVCAM-1 and

sICAM-1 in various forms of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2009;2:11–14. (In Russian)].

Поступила 27.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Верещагина Ксения Витальевна (Vereshchagina Kseniya V.) — аспирант, ст. лаборант лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0002-8649-208X>

Самодова Анна Васильевна (Samodova Anna V.) — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Добродеева Лилия Константиновна (Dobrodeeva Liliya K.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

Зимогляд О.Е., Иванова Ю.С., Смирнова А.П., Волкова Е.И.

АЛЕКСИТИМИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ ПСИХИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Чебоксары, Россия

Обоснование. В настоящее время зафиксирован рост числа психических заболеваний, чему способствуют множество причин, как внешних, так и внутренних, в том числе наличие алекситимии. В большинстве исследований основное внимание уделяется распространенности соматических заболеваний среди пациентов с алекситимией, в то же время недостаточно изучена распространенность психических заболеваний у данных пациентов. Предположительно, алекситимия может являться фоном для развития психических расстройств, таких как тревожное, депрессивное и смешанное тревожно-депрессивное расстройство. **Цель работы.** Изучение зависимости между наличием у пациента алекситимии и психических расстройств, соматических заболеваний и суицидальных мыслей. **Материал и методы.** Обследовано 184 амбулаторных пациента (107 женщин и 77 мужчин) с различными заболеваниями. Клинико-шкальная оценка проведена с помощью шкал TAS, HADS и MADRS. Дополнительно производился сбор анамнеза. **Результаты.** Более высокий уровень заболеваемости психическими расстройствами выявлен у пациентов с алекситимией (корреляционная связь 0,71). Наиболее часто у них развивались депрессивное расстройство (73,5%), тревожное расстройство и смешанное тревожное и депрессивное расстройство (13,2%). Также у пациентов с алекситимией чаще возникают психосоматические расстройства (корреляционная связь 0,68), при этом обычно у одного человека имеются сразу несколько психосоматических заболеваний. Кроме того, выявлена более высокая заболеваемость гипертонической болезнью (47%), ишемической болезнью сердца (25%), кожными заболеваниями, такими как нейродермит, псориаз, атопический дерматит и др. (59,6%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника (28,7%), бронхиальной астмой (8,8%), тиреотоксикозом (0,7%) и ревматоидным артритом (0,7%). С нарастанием степени выраженности алекситимии чаще возникают и более выражены суицидальные мысли (корреляционная связь 0,74). **Вывод.** Подтверждена гипотеза о корреляции алекситимии с развитием психических и психосоматических расстройств и появлением суицидальных мыслей.

Ключевые слова: алекситимия; психосоматические расстройства; суицидальные мысли.

Для цитирования: Зимогляд О.Е., Иванова Ю.С., Смирнова А.П., Волкова Е.И. Алекситимия и связанные с ней психические и психосоматические расстройства. *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):223–228.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-223-228>

Для корреспонденции: Зимогляд Олеся Евгеньевна — e-mail: olesya.evv@icloud.com

Zimoglyad O.E., Ivanova Yu.S., Smirnova A.P., Volkova E.I.

ALEXITHYMIA AND RELATED MENTAL AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428015, Cheboksary, Russia

Rationale. Currently, there is a growing number of mental disorders, which are influenced by various external and internal factors, including the presence of alexithymia. Most studies focus on the prevalence of somatic diseases among patients with alexithymia, while the prevalence of mental disorders in these patients remains insufficiently studied. Presumably, alexithymia can serve as a background for the development of mental disorders such as anxiety, depressive, and mixed anxiety-depressive disorders. The aim of the study is to investigate the correlation between alexithymia and mental disorders, somatic diseases, and suicidal thoughts in patients. **Material and methods.** A total of 184 outpatients (107 women and 77 men) with various illnesses were examined. Clinical rating was conducted using the TAS, HADS, and MADRS scales. Additionally, medical history was collected. **Results.** A higher incidence of mental disorders was detected in patients with alexithymia (correlation coefficient 0.71). Depression was most frequently observed in these patients (73.5%), followed by anxiety disorder and mixed anxiety-depressive disorder (13.2%). Patients with alexithymia also had a higher incidence of psychosomatic disorders (correlation coefficient 0.68), with multiple psychosomatic diseases usually occurring in the same person. Moreover, a higher incidence of hypertension (47%), ischemic heart disease (25%), skin diseases such as neurodermatitis, psoriasis, atopic dermatitis, and others (59.6%), gastrointestinal diseases such as peptic ulcer and irritable bowel syndrome (28.7%), bronchial asthma (8.8%), thyrotoxicosis (0.7%), and rheumatoid arthritis (0.7%) was detected in patients with alexithymia. As the degree of alexithymia increased, suicidal thoughts were more frequent and severe (correlation coefficient 0.74). **Conclusion.** The hypothesis of the correlation between alexithymia and the development of mental and psychosomatic disorders and the appearance of suicidal thoughts has been confirmed.

Key words: alexithymia; psychosomatic disorders; suicidal thoughts.

For citation: Zimoglyad O.E., Ivanova Yu.S., Smirnova A.P., Volkova E.I. Alexithymia and related mental and psychosomatic disorders. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):223–228. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-223-228>

For correspondence: Olesya E. Zimoglyad — e-mail: olesya.evv@icloud.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Алекситимия — неспособность человека вербализовать, то есть описать в словесной форме свое эмоциональное состояние [1, 2]. Алекситимия является особенностью личности, фактором риска психических и психосоматических заболеваний, но не отдельной нозологической единицей.

Среди причин формирования алекситимии выделяют защитно-изоляционный механизм от хронического травматического опыта, влияние социального окружения, в котором был запрет на выражение чувств, или длительное сознательное подавление человеком своих эмоций в стрессовых ситуациях, когда они препятствуют продуктивной деятельности. Кроме того, прослеживается генетическая предрасположенность к алекситимии [1].

Для пациентов с алекситимией нами были выявлены следующие характерные особенности.

1. Затрудненность в проведении различий между испытываемыми чувствами и телесными ощущениями. Часто на вопрос: «Что ты сейчас чувствуешь?» — пациент с алекситимией отвечает: «Не знаю», «Ничего» или начинает описывать телесные ощущения.
2. Фокусирование преимущественно на внешних событиях, а не на внутренних переживаниях.
3. Логическое, четко структурированное мышление и утилитарная его направленность.
4. Отрицание понятия «интуиция», бедность фантазии, отсутствие склонности к мечтательности.
5. Отсутствие ярких, красочных сновидений, если сны и снятся, то чаще всего в них человек выполняет обычные, повседневные действия [1].

Для пациентов с алекситимией характерны трудности в идентификации и выражении своих чувств, дифференциации соматических ощущений и внутренних переживаний.

У таких пациентов нарастают внутреннее напряжение («внутри все разрывает», «кажется, что сейчас взорвусь»), тревога, чувство страха вплоть до панических атак и снижается эффективность адаптации. Именно поэтому у пациентов с алекситимическим типом наиболее часто диагностируются депрессивное расстройство, тревожное расстройство и смешанное тревожно-депрессивное расстройство. Стоит отметить, что до врачей-психиатров или психотерапевтов такие пациенты доходят довольно редко, это связано как раз с неумением интерпретировать симптомы тревоги и депрессии. Кроме того, часто врачи диагностируют умеренную или выраженную тревогу и/или депрессию, длящиеся несколько месяцев или лет, из-за длительного необращения за медицинской помощью. Интересно, что степень выраженности алекситимии коррелирует со степенью выраженности психических расстройств. Также у данной категории людей довольно часто наблюдается аддитивное поведение в виде алкоголизма, наркомании, табакокурения, токсикомании, игромании, интернет-зависимости, психогенного переедания и др.

Часто присутствуют отдельные соматоформные расстройства: тяжесть в груди или во всем теле, нелокали-

зованные боли в различных частях тела, особенно часто отмечаются боли в области поясницы, живота и груди, мышечное напряжение, чаще мимических мышц вплоть до стирания зубной эмали, длительная субфебрильная лихорадка, снижение аппетита, нарушения сна, нарушения дыхания.

Зачастую у людей с алекситимическим типом имеются такие заболевания, как гипертоническая болезнь, нейродермит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, псориаз. Эта группа психосоматических заболеваний получила название «чикагская семерка» [3].

Но в чем причина появления данных заболеваний? У пациентов с алекситимией из-за недостаточной вербализации своих чувств нарастает внутреннее напряжение. Длительное внутреннее напряжение может привести к вегетативной дисфункции. Чаще возникает вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатической активности. Следствием симпатикотонии может быть повышение артериального давления, тахикардия, возрастание потребности миокарда в кислороде, гипергликемия.

У людей с алекситимическим типом повышается активность тромбоцитов и системы свертывания крови, а также недостаточно активируется процесс фибринолиза, в результате состояние гиперкоагуляции предрасполагает к развитию тромбозов и тромбоэмболий [4].

Также довольно часто алекситимия предрасполагает к набору массы тела, чаще всего это связывают с тем, что пища для данной группы людей выступает в роли регулятора внутреннего напряжения. В свою очередь ожирение запускает каскад патологических реакций, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперандрогения, излишняя активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чрезмерная задержка натрия и жидкости в организме. Создаются условия для развития атеросклероза и сахарного диабета [5].

В результате вышеперечисленных изменений в организме повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний. Характерна склонность к развитию ишемической болезни сердца из-за повышения потребности миокарда в кислороде, наличия атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, артериальной гипертензии и предрасположенности к тромбообразованию. Чаще всего развивается стенокардия, но имеется риск инфаркта миокарда, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии и инфарктов других органов.

Среди эндокринной патологии у людей с алекситимическим типом можно встретить также синдром гипертиреоза, возникающий из-за гиперфункции щитовидной железы на фоне симпатикотонии [6].

Рассмотрим патогенез развития таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как язвенная болезнь и неспецифический язвенный колит. Нарушение нервной регуляции приводит к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и качественного состава секрета, что приводит к повы-

шению проницаемости слизистой для патогенных микроорганизмов и, следовательно, к формированию язв. Также из-за дисрегуляции возможно развитие синдрома раздраженного кишечника, который представляет собой клинический функциональный синдром с нарушением моторной функции кишечника, висцеральной гиперчувствительностью и т.д.

Такое заболевание, как ревматоидный артрит, тоже может возникнуть в результате сильнейшего психического напряжения. Пациенты, у которых подтвержден диагноз ревматоидный артрит, отмечали развитие данной патологии после перенесенного психоэмоционального перенапряжения (в результате смерти близкого, развода или иного фактора) и неумения интерпретировать и озвучить свои эмоции. Так как этиология ревматоидного артрита до конца неизвестна, можно предположить, что чрезмерные психологические реакции и неумение словесно описать их приводят к постоянному напряжению, в результате чего происходит срыв иммунологических реакций, из-за которого и возникает ревматоидный артрит.

Кожа и центральная нервная система имеют общее эмбриональное происхождение, чем объясняется связь дерматологических заболеваний со стрессом. В отечественных и зарубежных исследованиях многие годы активно изучается психосоматический характер таких заболеваний, как атопический дерматит, нейродермит, псориаз, экзема, крапивница, акне, розацеа, алопеция, кожный зуд, себорейный дерматит, красный плоский лишай [7].

Психоэмоциональное напряжение под действием стрессовых факторов и внутриличностных переживаний приводит к патологическим изменениям в нервной, эндокринной и иммунной системах, разрушает тонкий баланс между ними, что проявляется в срыве адаптационных ресурсов всего организма. В результате нарушаются гормональная регуляция и адекватность вегетативного реагирования, повышается секреция нейротрансмиттеров, нейропептидов и количество нейтрофилов, активируются иммунокомпетентные клетки и медиаторы воспаления. Эта цепочка процессов инициирует неконтролируемое неспецифическое воспаление, являющееся патогенетическим механизмом для дерматологических нарушений [8].

Доказано, что обострение кожного процесса при дерматозах связано с переживанием пациентами стрессовых ситуаций, нервно-психических потрясений, особенно в сочетании с алекситимией. Также отмечена взаимосвязь выраженности психологической нагрузки и тревожных переживаний с активностью и площадью распространения воспалительного процесса и высыпаний при псориазе, атопическом и себорейном дерматите, розацеа и акне [7, 9, 10]. При этом применение психотерапии, обучение методам релаксации и совладания со стрессом улучшает самочувствие пациентов, повышает их мотивацию и приверженность к терапии, способствует сокращению сроков лечения и, как следствие, скорейшей нормализации состояния кожных покровов со снижением количества обострений в дальнейшем [11].

Также снижается активность иммунной системы, в частности клеточная цитотоксичность естественных киллеров. Дисбаланс иммунной системы ведет к повышенной восприимчивости инфекций, особенно вирусных. Среди людей с алекситимическим типом нередко выявляется инфицированность вирусами герпеса.

Часто отмечается значительная фокусировка на телесных ощущениях, которые, как мы уже отметили, часто являются психосоматическими проявлениями. Таким образом, у данных пациентов нарастает тревога, а вместе с тем и психосоматические проявления, в результате чего формируется так называемый «замкнутый круг».

Материал и методы

Нами было проведено тестирование с использованием трех опросников: Торонтской шкалы алекситимии (TAS), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы депрессии Монтгомери–Асберга. Производилась сплошная слепая выборка. Участие в исследовании приняли люди различных возрастных групп (от 16 лет до 71 года; средний возраст 43,7 года). Всего было опрошено 184 человека. Опрос проводился в многопрофильной и психиатрической больницах. По результатам был проведен корреляционный анализ в Excel.

В данном исследовании мы определили зависимость наличия и выраженности алекситимии и психических заболеваний, психосоматических расстройств и суицидальных мыслей.

Результаты

Используя Торонтскую шкалу алекситимии (TAS), мы выделили 2 группы пациентов: пациенты, относящиеся к алекситимическому типу (136 человек) и неалекситимическому типу (48 человек).

На основании психологического тестирования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) диагностированы такие психические расстройства, как тревожное, депрессивное и смешанное тревожно-депрессивное.

При использовании госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) различные степени тревоги и депрессии обнаружены у 118 (86,7%) человек с алекситимией и лишь у 28 (58,4%) человек без алекситимии. Среди людей с алекситимией выявлены 100 (73,5%) человек с депрессивным расстройством, 18 (13,2%) со смешанным тревожным и депрессивным расстройством, 18 (13,2%) человек были психически здоровы. Люди неалекситимического типа менее подвержены развитию психических расстройств: у 26 (54,2%) человек диагностировано депрессивное расстройство, у 2 (4,2%) смешанное тревожное и депрессивное расстройство, психически здоровы 20 (41,7%) человек. Отмечена положительная высокая корреляционная связь (0,714), люди с алекситимическим типом более подвержены депрессии и тревоге.

Аддитивное поведение отмечалось практически у каждого третьего пациента с алекситимией — у 38 (28%) человек. Вероятно, аддитивное поведение связано с быстрым, гарантированным получением положительных

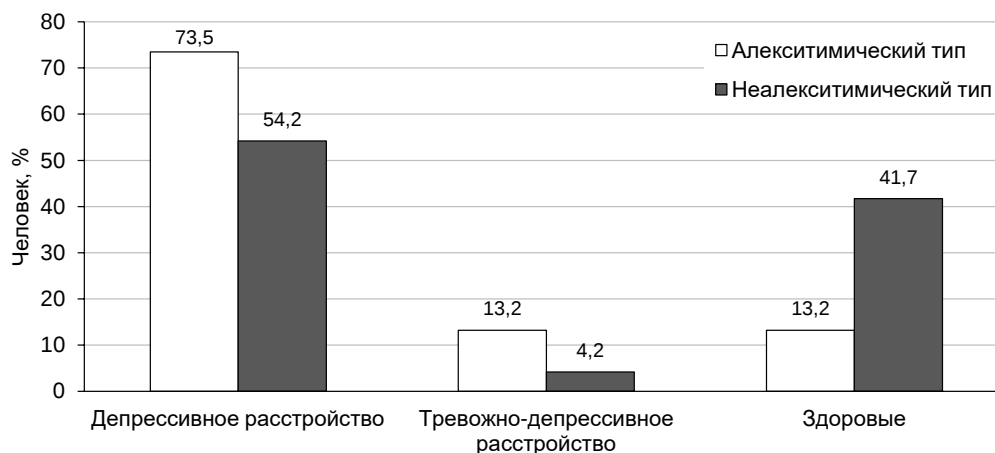


Рис. 1. Уровень распространения психических расстройств в зависимости от наличия алекситимии

эмоций. Таким образом, как сама алекситимия, так и связанные с ней психические расстройства и аддикции формируют личностные изменения и приводят к социальной дезадаптации.

У участников мы также выясняли наличие или отсутствие в анамнезе заболеваний из группы «чикагской семерки» (гипертоническая болезнь, нейродермит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, псориаз), на основании этого мы выявили связь между наличием какого-либо заболевания из данной группы и наличием алекситимии.

Гипертоническая болезнь была выявлена у 64 (47%) человек с алекситимией. У людей неалекситимического типа частота встречаемости гипертонической болезни существенно меньше — 14 (29,2%) человек. Кроме того, ИБС в анамнезе была чаще у пациентов с алекситимическим типом, чем у пациентов с неалекситимическим типом — 34 (25%) и 6 (12,5%) человек соответственно. На основании этого можно предположить, что наличие алекситимии увеличивает риск развития гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

Периодическое возникновение симптомов кожных заболеваний, таких как нейродермит, псориаз, экзема и другие, гораздо чаще отмечали пациенты с алексити-

мией — 81 (59,6%) человек, а среди неалекситимиков — всего 5 (10,4%) человек.

У 39 (28,7%) человек из группы алекситимического типа имеются в анамнезе заболевания ЖКТ, такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника. Группа пациентов неалекситимического типа страдает от таких заболеваний меньше — всего у 4 (8,3%) опрошенных из данной группы имеется язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или синдром раздраженного кишечника.

Диагноз бронхиальной астмы имеется у 12 (8,8%) человек из группы алекситимического типа и всего у 2 (4,2%) человек из группы неалекситимического типа.

Тиреотоксикоз меньше распространен по сравнению с другими заболеваниями: 1 (0,7%) человек с алекситимией страдает болезнью Грейвса, в то время как ни у кого из группы пациентов неалекситимического типа не было диагностировано данное заболевание.

У 1 (0,7%) человека из группы алекситимического типа в анамнезе есть ревматоидный артрит, а у людей из группы неалекситимического типа эта патология не встречается.

Выявлена положительная высокая корреляционная связь (0,68): у людей с алекситимическим типом чаще возникают психосоматические расстройства, при этом

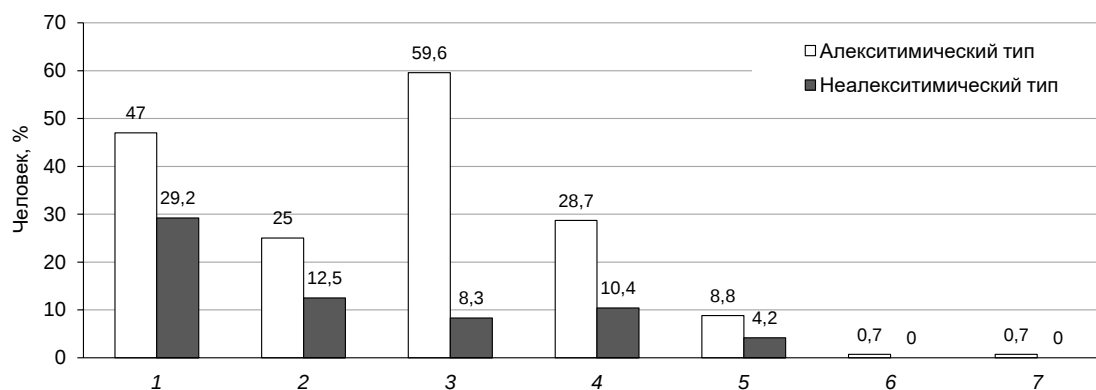


Рис. 2. Уровень распространения психосоматических расстройств в зависимости от наличия алекситимии:

1 — гипертоническая болезнь; 2 — ишемическая болезнь сердца; 3 — кожные заболевания; 4 — заболевания желудочно-кишечного тракта; 5 — бронхиальная астма; 6 — тиреотоксикоз; 7 — ревматоидный артрит

обычно у одного человека имеются сразу несколько психосоматических заболеваний.

Суицидальные мысли были выявлены с помощью шкалы депрессии Монтомгери–Асберга. Чаще всего пациенты указывали на «утомление, усталость от жизни», «вероятное улучшение от прихода смерти». Была выявлена положительная высокая корреляционная связь (0,7385) между выраженностью алекситимии и суицидальными мыслями: чем сильнее выражена алекситимия, тем чаще возникают и более выражены суицидальные мысли. Это, вероятно, объясняется тем, что из-за длительно нарастающего внутреннего напряжения значительно ухудшается качество жизни, поэтому у таких пациентов высока вероятность суицида, и на них необходимо обратить пристальное внимание.

Рассмотрим клинический случай. Пациентка И., 22 года, имеет алекситимический тип (78 баллов по шкале TAS). В анамнезе следующие заболевания: смешанное тревожное и депрессивное расстройство, крапивница неуточненная, вторичное иммунодефицитное состояние — снижение клеточного звена иммунного ответа (иммунограмма: лейкопения $3,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения 38%, лимфоцитоз 52%, CD3 — 47%, CD4 — 28%, CD4/CD8 — 1,12; ПЦР слюны — ВПГ 6-го типа+). Кроме того, в анамнезе длительная, в течение 2,5 года, субфебрильная лихорадка $37,5^\circ\text{C}$ в дневные часы с нормализацией температуры ночью. Нелокализованные боли в пояснице. Органической патологии не выявлено. Врачом-психиатром была назначена фармакологическая терапия, рекомендована психотерапия. Аллергологом-иммунологом назначены иммуномодуляторы и антигистаминные препараты. Комплексная терапия оказала положительный эффект, симптоматика значительно уменьшилась, иммунограмма нормализовалась, ВПГ 6-го типа–, температура снизилась до $36,9^\circ\text{C}$. Психотерапия и прием антидепрессантов продолжается.

Задача психотерапевта в работе с пациентами с алекситимией состоит в том, чтобы научить пациента вербализировать свои чувства, тем самым достигается несколько целей:

- уменьшение внутреннего напряжения, тревоги;
- понимание себя, своих чувств пациентом;
- улучшение взаимоотношений между пациентом и окружающими его людьми.

В ходе исследования мы опрашивали пациентов больницы, в том числе психиатрической, возможно, в связи с этим преобладает группа с алекситимическим типом. Достаточно большая распространенность алекситимии в популяции подводит нас к дальнейшему изучению данной особенности личности, увеличению количества исследований в этом направлении, необходимости разработки методов работы с пациентами данной группы. Также врачам других специальностей не стоит забывать про важность психических особенностей личности во время диагностики и лечения пациента и при необходимости направлять пациентов к психотерапевту, ведь только комплексный подход поможет достичь положительного результата.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о более высоком распространении психических расстройств и психосоматических заболеваний в группе людей с алекситимией. Также нами выявлена корреляция между степенью алекситимии и наличием и выраженностью суицидальных мыслей.

Для людей с алекситимическим типом более характерно наличие психического расстройства и сразу нескольких психосоматических заболеваний.

Результаты исследования подчеркивают необходимость учитывать в работе с людьми алекситимического типа особенности их личности и иметь высокую настроенность в отношении диагностики и лечения перечисленных в исследовании психических и психосоматических патологий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ереско Д.Б., Исурина Г.Л., Кайдановская Е.В., Карвасарский Б.Д., Карпова Э.Б., Корепанова Т.Г., Крылова Г.С., Тархан А.У., Чехлатый Е.И., Шифрин В.Б. Алекситимия и методы ее определения при пограничных психосоматических расстройствах. Пособие для психологов и врачей. Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2005:25. [Eres'ko D.B., Isurina G.L., Kajdanovskaya E.V., Karvasarskij B.D., Karpova E.B., Korepanova T.G., Krylova G.S., Tarhan A.U., Chekhlaty E.I., Shifrin V.B. Alexithymia and methods of its determination in borderline psychosomatic disorders. A manual for psychologists and doctors. Posobie dlya psihologov i vrachej. Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psihonevrologicheskij institut im. V.M. Bekhtereva, 2005:25. (In Russian)].
2. Урванцев Л.П. Психология соматического больного. Институт психологии РАН. Институт «Открытое общество». Ярославль. 2000. [Urvancev L.P. Psychology of a somatic patient. Institut psihologii RAN. Institut "Otkrytoe obshchestvo". Yaroslavl'. 2000. (In Russian)].
3. Алпысова А.Р., Суббота Ю.В. Соматические заболевания у медицинских работников. Обзор литературы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;11–1:37–39. [Alpysova A.R., Subbota Y.V. Somatic diseases in medical workers. Literature review. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2017;11–1:37–39. (In Russian)]. URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=11926>
4. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 1998;2:43–49. [Berezin F.B., Beznosyuk E.V., Sokolova E.D. Psychological mechanisms of psychosomatic diseases. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 1998;2:43–49. (In Russian)].
5. Порогов А.В., Богусhevская Ю.В. Соматизированные расстройства (клиника, диагностика, терапия). Курск. 2008:266. [Pogosov A.V., Bogushevskaya Yu.V. Somatized disorders (clinic, diagnosis, therapy). Kursk. 2008:266. (In Russian)].
6. Aronson K.R., Barrett L.F., Quigley K.S. Feeling your body or feeling badly: evidence for the limited validity of the Somatosensory Amplification Scale as an index of somatic sensitivity. *J. Psychosom. Res.* 2001;51:387–394.
7. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):7–17. [Karavaeva T.A., Korol'kova T.N. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(5):7–17. (In Russian)].
8. Chen Y., Maidof R., Lyga J. Brain-Skin Connection: Impact of Psychological Stress on Skin. *Textbook of Aging Skin*. 2016:2131–2152.

9. Якубович А.И., Новицкая Н.Н., Баранчук Н.И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;3. [Yakubovich A.I., Novickaya N.N., Baranchuk N.I. Psychosomatic aspects of the pathogenesis of psoriasis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2013;3. (In Russian)].
10. Орлов Е.В., Мостовая Л.И., Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(3):48–51. [Orlov E.V., Mostovaya L.I., Konnov P.E., Arsen'eva A.A. Anxiety level and dermatological index of quality of life in patients with atopic dermatitis. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2014;17(3):48–51. (In Russian)].
11. Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова). *Психические расстройства в общей медицине*. 2012;1:4–14. [Smulevich A.B., Dorozhenok I.Yu., Romanov D.V., Lvov A.N. Psychopathology of mental disorders in a dermatological clinic (a model of mental pathology limited by the space of the skin). *Mental disorders in general medicine*. 2012;1:4–14. (In Russian)].

Romanov D.V., Lvov A.N. Psychopathology of mental disorders in a dermatological clinic (a model of mental pathology limited by the space of the skin). *Mental disorders in general medicine*. 2012;1:4–14. (In Russian)].

Поступила 09.01.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Зимогляд Олеся Евгеньевна (Zimoglyad Olesya E.) — студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Иванова Юлия Сергеевна (Ivanova Yulia S.) — студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Смирнова Анастасия Петровна (Smirnova Anastasia P.) — студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Волкова Елена Игоревна (Volkova Elena I.) — студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ им. И.Н. Ульянова

В помощь практическому врачу

© ШЕПТУЛИН А.А., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2023

Шептулин А.А.¹, Работягова Ю.С.²

РОЛЬ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI»)

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.В. Вернадского» Минобрнауки России, 295051, Симферополь, Россия

*В статье обсуждаются положения раздела согласительного совещания «Маастрихт-VI» (2021), посвященного роли эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в предупреждении возникновения рака желудка. Эксперты подтвердили, что эта инфекция является в настоящее время главным этиологическим фактором рака желудка. Проведение эрадикации *H. pylori* приводит к регрессу атрофических изменений слизистой оболочки желудка и снижает риск развития рака желудка. Это делает необходимым выполнение с целью канцерпревенции популяционной программы «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» и включения ее в число первоочередных задач здравоохранения.*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия; эффективность.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике развития рака желудка (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI»). *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):229–234.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-229-234>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A.¹, Rabotyagova Yu.S.²

THE ROLE OF ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN THE PREVENTION OF GASTRIC CANCER (based on the Maastricht-VI consensus report)

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Russia

*The article discusses the statements of the section of the consensus meeting “Maastricht-VI” (2021), dedicated to the role of *H. pylori* infection eradication in prevention of the development of gastric cancer. Experts have confirmed that this infection is currently the main etiological factor of gastric cancer. Its eradication leads to regression of atrophic changes in the gastric mucosa and reduces the risk of development of gastric cancer. This makes it necessary to implement the population program “test and treat” for the purpose of cancer prevention and to include it among the priorities of healthcare.*

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, efficacy.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. The role of eradication of *Helicobacter pylori* infection in the prevention of gastric cancer (based on the Maastricht-VI consensus report). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):229–234.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-229-234>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.01.2023

На протяжении последних лет врачи различных стран, занимающиеся диагностикой и лечением инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), руководствовались положениями согласительного совещания «Маастрихт-V», опубликованными в 2016 г. [1]. В сентябре 2021 г. состоялось согласительное совещание «Маастрихт-VI», материалы которого были опубликованы на страницах журнала Gut в 2022 г. [2].

В согласительном совещании «Маастрихт-VI» приняло участие 41 эксперт из 29 стран.

Один из его разделов был посвящен роли инфекции *H. pylori* в развитии рака желудка и значению ее эрадикации в его профилактике. Обсуждавшиеся положения считались принятыми (полностью или с ограничением), если количество проголосовавших за них экспертов (уровень согласия) превышало 80%. Степень доказательности положений характеризовалась как высокая (А), умеренная (В), низкая (С) или очень низкая (D), а сила рекомендации — как значительная (1) или нет (2). Ниже будут рассмотрены положения данного раздела.

Положение 1. Инфекция *H. pylori* является первичным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая рак его проксимального отдела (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — A1)

В комментарии к указанному положению говорится, что инфекция *H. pylori* является самым важным этиологическим фактором аденокарциномы желудка — согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям и метаанализам почти 90% случаев рака желудка во всем мире (в Японии — более 95%) ассоциированы с данной инфекцией. Это относится как к раку дистального отдела желудка (и кишечного, и диффузного типа), так и к раку его проксимального отдела, развивающемуся на фоне атрофии слизистой оболочки данного отдела желудка, вызываемой инфекцией *H. pylori*.

Положение 2. Инфекция *H. pylori* играет роль в возникновении части случаев аденокарциномы гастроэзофагеального перехода (уровень согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендации — A1)

Комментируя указанное положение, эксперты отметили, что в клинической практике может встречаться два варианта развития аденокарциномы гастроэзофагеального перехода. Первый из них связан с прогрессированием воспалительных изменений, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом, второй — с распространением на гастроэзофагеальный переход атрофических изменений слизистой оболочки проксимального отдела желудка, возникающих в результате инфекции *H. pylori*.

Положение 3. Влияние других факторов на развитие рака желудка играет подчиненную роль по отношению к инфекции *H. pylori* (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — A1)

Эксперты отметили, что дополнительную роль в возникновении рака желудка у *H. pylori*-инфицированных пациентов могут играть курение, этнические факторы, употребление значительного количества поваренной соли.

Положение 4. Наследственный рак желудка представляет собой самостоятельное заболевание. Роль инфекции *H. pylori* в его развитии у таких пациентов требует уточнения (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — D2)

В комментарии к этому положению было указано, что наследственно обусловленные формы встречаются у 1–3% больных раком желудка и возникают при наличии соответствующих мутаций независимо от сопутствующей инфекции *H. pylori*. При этом, однако, было подчеркнуто отсутствие доказательств того, что данная инфекция не способствует развитию наследственно обусловленных случаев рака желудка, поэтому были даны рекомендации проведения эрадикационной терапии и у пациентов с высоким риском наследственно обусловленного рака желудка.

Положение 5. Выраженные атрофические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом (OLGA III/IV) обуславливают значительно более высокий риск возникновения рака желудка по сравнению с атрофическими изменениями, наблюдающимися при аутоиммунном гастрите (АИГ) (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

В настоящее время характеристику степени атрофических изменений слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии принято давать с использованием соответственно оперативной системы оценки выраженности атрофии слизистой оболочки желудка (Operative Link on Gastric Atrophy, OLGA) и оперативной системы оценки выраженности кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia, OLGIM).

Комментируя приведенное положение, эксперты подчеркнули, что АИГ, на долю которого приходится 2–5% всех случаев хронического гастрита, имеет более благоприятный прогноз в отношении развития рака желудка по сравнению с *H. pylori*-ассоциированным гастритом с выраженной (III–IV стадии) атрофией по классификации OLGA.

Положение 6. Инфекция *H. pylori* и вирус Эбштейна–Барр (ВЭБ) являются независимыми факторами риска развития рака желудка. Ассоциирована ли коинфекция *H. pylori* и ВЭБ с более высоким риском возникновения рака желудка по сравнению с инфицированием только одним возбудителем, пока еще не выяснено (уровень согласия — 97%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

Эксперты отметили, что, по данным отдельных исследований по типу случай–контроль, коинфекция *H. pylori* и ВЭБ ассоциированы с большей выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и более высоким риском возникновения рака желудка. Однако когортные исследования или исследования по типу случай–контроль с выделением подгрупп, посвященные данному вопросу, пока отсутствуют.

Положение 7. Эрадикация *H. pylori* (1) уменьшает активность воспаления при хроническом неатрофическом гастрите и (2) предупреждает прогрессирование гастритических изменений с развитием атрофии и кишечной метаплазии (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

В комментарии подчеркивается, что успешная эрадикация *H. pylori* приводит к исчезновению нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. При этом слабая лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки может сохраняться в таких случаях до 1 года. У большинства пациентов с неатрофическим гастритом после эрадикации происходит восстановление нормальной слизистой оболочки желудка.

Положение 8. Эрадикация *H. pylori* приводит к регрессии выраженности атрофии слизистой оболочки желудка и в некоторой степени кишечной метаплазии и предупреждает развитие на фоне атрофии неопластических изменений (уровень согласия — 97%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

Прежде считалось, что эрадикационная терапия не приводит к обратному развитию атрофии и кишечной метаплазии. Эксперты отметили, что в последних исследованиях была показана возможность такого регресса, приводящего к снижению частоты развития рака желудка более чем на 50%.

Положение 9. Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка при ее проведении в разные декады жизни, однако по мере увеличения возраста, в котором она проводится, степень этого снижения уменьшается (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

В комментарии к данному положению указывается, что хотя возрастных ограничений для эрадикации *H. pylori* с целью канцерпревенции не существует, ее проведение в молодом возрасте является более эффективным для предупреждения рака желудка. Дополнительная польза в таких случаях связана со снижением частоты других заболеваний, ассоциированных с этой инфекцией (в частности, язвенной болезнью).

Положение 10. Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективно предупреждает возникновение рака желудка, если она проводится до развития тяжелого хронического атрофического гастрита (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

При обсуждении этого положения было подчеркнуто, что применительно к снижению риска возникновения рака желудка существует определенная «точка невозврата», выражающаяся в том, что у пациентов с тяжелой атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка риск развития рака желудка после эрадикационной терапии сохраняется, в связи с чем они подлежат динамическому наблюдению с проведением контрольных эндоскопических исследований и после эрадикации.

Положение 11. Диагностические тесты, применяемые при проведении скрининга на наличие инфекции *H. pylori* с целью предупреждения рака желудка, должны быть преимущественно неинвазивными (уровень согласия — 89%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

В комментарии к данному положению было отмечено, что у больных, имеющих умеренный риск возникновения рака желудка, предпочтительнее использовать неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori* (например, уреазный дыхательный тест). Однако у пациентов с высоким риском развития рака желудка (в частности, имеющих родственников первой степени родства,

больных раком желудка) необходимо проведение эндоскопического исследования для исключения наличия рака или предраковых изменений.

Положение 12. Если для диагностики инфекции *H. pylori* используется серологический метод, то перед началом лечения необходимо подтверждение ее наличия другими методами, такими как уреазный дыхательный тест или определение антигена бактерий в кале (уровень согласия — 91%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

Характеризуя приведенное положение, эксперты подчеркнули, что уреазный дыхательный тест является самым точным неинвазивным методом скрининга инфекции *H. pylori*. Серологический метод как более удобный может применяться при проведении массового скрининга. Однако поскольку его результаты могут сохраняться положительными после успешной эрадикации в течение ряда лет, во избежание ненужного применения антибиотиков они должны быть подтверждены быстрым уреазным тестом или определением антигена *H. pylori* в кале.

Положение 13. Эндоскопическое исследование с проведением биопсии рекомендуется у пациентов старше 45 лет с отсутствием клинических симптомов, но имеющих наследственную предрасположенность к раку желудка (не относится к наследственным формам рака желудка) (уровень согласия — 91%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

Комментируя указанное положение, эксперты подчеркнули, что лица, имеющие родственников первой степени родства, больных раком желудка, отличаются повышенным риском развития рака данной локализации. При этом эндоскопическое исследование характеризуется наиболее высокой частотой обнаружения этой злокачественной опухоли по сравнению с другими методами скрининга рака желудка. Применение гастродуоденоскопии, позволяющей выявить ранние стадии данного заболевания, в комбинации с последующей эрадикационной терапией служит наиболее эффективной стратегией профилактики рака желудка.

Положение 14. Лица старше 50 лет, не имеющие клинических симптомов, считаются более уязвимыми в отношении развития рака желудка и имеют повышенный риск его возникновения по сравнению с лицами более молодого возраста (уровень согласия — 71%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

В своем комментарии эксперты отметили, что повышение частоты возникновения рака желудка в возрасте старше 50 лет свойственно всем странам, особенно характеризующимся высокой распространенностью данного заболевания (Южная Корея, Япония, Китай), и это делает приоритетным скрининг в отношении рака желудка именно в данной возрастной группе.

Положение 15. Популяционная программа «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» (test and treat), выполняемая с целью канцерпревенции, требует осторожности в выборе антибиотиков, чтобы минимизировать риск развития резистентности к ним (уровень согласия — 95%, степень доказательности и сила рекомендаций — B1)

Характеризуя указанное положение, эксперты подчеркнули необходимость оценки частоты резистентности *H. pylori*, существующей в данном регионе. Так, при показателях резистентности *H. pylori* к кларитромицину > 15% вместо стандартной тройной терапии рекомендовано назначать квадротерапию с ингибиторами протонного насоса, тетрациклином, висмута трикалия дицитратом и метронидазолом.

Положение 16. Широкое проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* с целью канцерпревенции не ведет к возникновению других серьезных заболеваний (уровень согласия — 84%, степень доказательности и сила рекомендаций — B2)

Комментируя приведенное положение, эксперты отметили, что последние исследования (включая мета-аналитические) не подтвердили первоначально высказывавшиеся опасения, что эрадикация *H. pylori* повышает риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аденокарциномы пищевода, а также аутоиммунных заболеваний (в частности, воспалительных заболеваний кишечника).

Положение 17. Популяционная программа «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» имеет дополнительные преимущества, заключающиеся в предупреждении других заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (уровень согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

Экспертами было подчеркнуто, что эрадикация *H. pylori* дает положительный эффект у больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсией, MALT-лимфомой желудка. Также снижается риск возникновения язвенных желудочно-кишечных кровотечений (в том числе, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных и антитромбоцитарных препаратов).

Положение 18. Следует считать возможным одновременное проведение скрининга с целью предупреждения рака желудка и скрининга в отношении колоректального рака (уровень согласия — 81%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

В комментарии данного положения указывается, что в некоторых западноевропейских странах программа популяционного скрининга применительно к колоректальному раку начинается по достижении 50-летнего возраста. Для снижения затрат и повышения приверженности к обследованию и лечению в странах с умеренным и высоким риском возникновения рака желудка

целесообразна комбинация популяционной программы «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» и скрининга в отношении колоректального рака.

Положение 19. Популяционная программа «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» является эффективной с позиций соотношения эффективность—стоимость в регионах с умеренной или высокой частотой возникновения рака желудка (уровень согласия — 97%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

Обсуждая приведенное положение, эксперты отметили, что соотношение эффективность—стоимость применительно к эрадикации *H. pylori* с целью профилактики рака желудка определяется частотой возникновения рака желудка и распространенностью инфицирования в данном регионе, возрастом, в котором проводятся скрининг и эрадикация, а также стоимостью тестирования и лечения. Это соотношение является благоприятным в регионах с частотой рака желудка более 20 случаев на 100 000 населения, а также в тех случаях, когда в регионах с указанной частотой рака желудка тестирование на наличие инфекции *H. pylori* и ее эрадикация проводятся в возрастном диапазоне от 20 до 30 лет.

Положение 20. Динамическое наблюдение через определенные временные интервалы с соблюдением протокола взятия биопсии при выполнении эндоскопии после проведения эрадикации показано пациентам с тяжелым атрофическим гастритом (OLGA III/IV или OLGIM III/IV) (уровень согласия — 97%, степень доказательности и сила рекомендаций — B1)

В комментарии к указанному положению эксперты отметили, что проведение эрадикации *H. pylori* у пациентов с тяжелыми атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка не всегда снижает риск возникновения рака желудка, поэтому пациенты с выраженными проявлениями атрофии и кишечной метаплазии (OLGA III/IV или OLGIM III/IV) подлежат после эрадикации *H. pylori* динамическому наблюдению с проведением эндоскопических исследований и взятием биопсии по определенному протоколу каждые 3 года.

Положение 21. Проведение эрадикации *H. pylori* необходимо для снижения риска возникновения метатронного рака желудка после операций эндоскопической или субтотальной резекции по поводу раннего рака желудка (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

Комментируя указанное положение, эксперты отметили, что хотя риск развития метатронного рака у оперированных пациентов с раком желудка после эрадикации *H. pylori* снижается, в случаях выраженной атрофии и кишечной метаплазии он сохраняется достаточно высоким, в связи с чем такие пациенты подлежат динамическому наблюдению с проведением гастродуоденоскопии.

Положение 22. Прием лекарственных препаратов и соблюдение определенных диет пациентами с тяжелой атрофией или кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка (OLGA III/IV или OLGIM III/IV) после проведения эрадикации *H. pylori* являются в целом малоэффективными (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — C2)

Эксперты подчеркнули, что применительно к предупреждению возникновения рака желудка в настоящее время нет альтернативы, сопоставимой по своей эффективности с эрадикацией *H. pylori*. Пищевые антиоксиданты, витамины (бета-каротины, аскорбиновая кислота), ацетилсалициловая кислота, ингибиторы циклооксигеназы-2, метформин, статины не подтвердили своей эффективности в отношении профилактики рака желудка.

Положение 23. Популяционная программа «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» должна учитывать специфические региональные условия, определяющие выбор инструмента скрининга, режима эрадикации и тактики последующего наблюдения (уровень согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендаций — D1)

В комментарии к указанному положению было подчеркнуто, что при выборе метода тестирования, схем эрадикации, контроля ее результатов необходимо учитывать региональные особенности, связанные, в частности, с разным соотношением эффективность—стоимость.

Положение 24. Популяционная программа «тестируйте на наличие инфекции *H. pylori* и проводите ее лечение» должна быть интегрирована в число приоритетных задач органов здравоохранения, особенно в регионах со средней и высокой частотой рака желудка (уровень согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендаций — B1)

Эксперты подчеркнули, что, несмотря на высокую эффективность представленной программы в отношении предупреждения возникновения рака желудка, далеко не во всех странах она включена в первоочередные задачи охраны общественного здоровья. Ее необходимо незамедлительно сделать приоритетной в регионах с высокой частотой рака желудка (более 20 случаев на 100 000 населения). Сходные усилия целесообразно применять и для включения указанной программы в число приоритетных задач в регионах со средним риском возникновения рака желудка (10–20 случаев на 100 000 населения).

Положение 25. Использование в клинической практике генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска возникновения и прогрессирования рака желудка требует дальнейших исследований с целью его обоснования (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — D2)

Комментируя данное положение, эксперты отметили, что применение в клинической практике молекулярных

биомаркеров в настоящее время ограничивается лишь диагностикой различных форм наследственного рака желудка, а также отбором пациентов с распространенными стадиями рака желудка для проведения иммунотерапии.

Положение 26. При эндоскопическом скрининге в отношении дисплазии и раннего рака желудка следует применять эндоскопию высокого разрешения (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — A1)

При обсуждении данного положения эксперты дали высокую оценку современным методам эндоскопии высокого разрешения, таким как лазерная эндоскопия, визуализация в режиме связанных цветов (linked-colour imaging, LCI). Так, LCI облегчает распознавание неопластических изменений на фоне кишечной метаплазии. Отличные результаты применения LCI в диагностике раннего рака желудка, полученные пока только в Японии и Китае, требуют своего подтверждения и в других странах.

Положение 27. По-прежнему сохраняется потребность в вакцине, которая будет применяться с профилактической и/или терапевтической целью (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендаций — C1)

Комментируя приведенное положение, эксперты отметили, что вакцина, которая защищала бы человека от инфекции *H. pylori*, до сих пор не создана. Применение рекомбинантного антигена *H. pylori* не привело у здоровых добровольцев к формированию достаточной защиты от этой инфекции. С учетом растущей устойчивости бактериальной флоры к антибиотикам создание вакцины против *H. pylori* было бы важным вкладом в борьбу с данной инфекцией.

Таким образом, завершая рассмотрение положений раздела консенсуса «Маастрихт-VI», посвященного связи инфекции *H. pylori* и рака желудка, следует отметить, что эксперты признали эту инфекцию главным этиологическим фактором указанного заболевания, в связи с чем сочли обязательным проведение тестирования на наличие *H. pylori* и ее эрадикации в случае его положительного результата. Выполнение этой программы будет способствовать снижению частоты возникновения рака желудка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
2. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou I.-M., Schulz C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;0:1–39. Epub ahead. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-3277451

Информация об авторах/Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkady A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

Работягова Юлия Сергеевна (Rabotyagova Yulia S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Алиев М.А., Мамадалиев А.М., Жураев А.М., Ражабов Х.Х., Холмуродова Х.Х., Кувондилов К.А.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИТОВ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ

Самаркандский государственный медицинский университет, 140100, Самарканд, Узбекистан

В данной статье приводится анализ данных магнитно-резонансной спектроскопии при дермоидной опухоли задней черепной ямки, особенностей метаболитов в очаге и по периферии опухолевого процесса. Приведены сведения о хирургическом лечении холестеатомы субокипитальным парамедиальным доступом в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: задняя черепная ямка; эпидермоидная опухоль; холестеатома головного мозга; магнитно-резонансная спектроскопия; воксель; креатин; NAA; холин; лактат.

Для цитирования: Алиев М.А., Мамадалиев А.М., Жураев А.М., Ражабов Х.Х., Холмуродова Х.Х., Кувондилов К.А. Некоторые особенности метаболитов магнитно-резонансной спектроскопии при диагностике эпидермоидной кисты задней черепной ямки. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):235–240. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-235-240>

Для корреспонденции: Алиев Мансур Абдухоликович — e-mail: dr.mansoor1982@mail.ru

Aliev M.A., Mamadaliev A.M., Zhuraev A.M., Razhabov Kh.Kh., Kholmurodova Kh.Kh., Kuvondikov K.A.

SOME FEATURES OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY METABOLITES IN DIAGNOSTICS OF EPIDERMOID TUMOR OF THE POSTERIOR CRANIAL FOSSA

Samarkand State Medical University, 140100, Samarkand, Uzbekistan

This article provides an analysis of the data of magnetic resonance spectroscopy in dermoid tumor of the postcranial fossa, the features of metabolites in the focus and along the periphery of the tumor process. Information about the surgical treatment of cholesteatoma by suboccipital paramedian access in the early and late postoperative period is given.

Key words: postcranial fossa; epidermoid tumor; cerebral cholesteatoma; magnetic resonance spectroscopy; voxel; creatine; NAA; choline; lactate.

For citation: Aliev M.A., Mamadaliev A.M., Zhuraev A.M., Razhabov Kh.Kh., Kholmurodova Kh.Kh., Kuvondikov K.A. Some features of magnetic resonance spectroscopy metabolites in diagnostics of epidermoid tumor of the posterior cranial fossa. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):235–240. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-235-240>

For correspondence: Mansur A. Aliev — e-mail: dr.mansoor1982@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.12.2022

Внемозговые опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) вследствие формирования сложных топографо-анатомических взаимоотношений со стволом головного мозга нередко приводят к нарушению его функции, однако степень поражения ствола мозга чаще всего определяется лишь на основании клинических данных. Признаки поражения ствола мозга при опухолях данной локализации наблюдаются в 65–80%, среди них преобладает раздражительная симптоматика, которая составляет 65%, проводниковые нарушения отмечаются в 38%, поражение черепных нервов на стороне опухоли наблюдается в 28%. При опухолях данной локализации наблюдаются различной степени выраженности компрессия, деформация и ротация ствола мозга. Возникающая при этом гипоксия вызывает нарушение трофики ткани мозга и развитие отека с последующими дистрофическими изменениями в нервных клетках [1–3].

Микроскопические изменения в стволе мозга при менингиомах ЗЧЯ сопровождаются явлениями разрежения, определяется пористое состояние ткани ствола мозга. При этом миелиновые волокна резко изменены,

отмечается их набухание, демиелинизация, часть волокон фрагментирована и истончена. В стволе мозга обнаруживаются сосуды с явлениями резко выраженного периваскулярного отека, выявляются плазморрагии, дистрофические изменения, реже встречаются диапедзные кровоизлияния [1].

При изучении перитуморозной зоны опухолей больших полушарий наряду с гидратацией белого вещества мозга, прилежащего к опухоли, было обнаружено уменьшение количества липидов, а поскольку миелиновые волокна в основном состоят из них, такие изменения были расценены авторами как процесс демиелинизации. Кроме того, они не выявили связи между гистологическим типом опухоли, локализацией, размером, характером роста и степенью выраженности перитуморозного отека [1].

Спектроскопия *in vivo* является эффективным методом оценки гетерогенности опухоли; например, когда для последующей диагностики требуется проведение биопсии. По соотношению интенсивности сигналов tNAA и tCho (tNAA/tCho) в спектрах, полученных в различных участках опухоли, можно дифференцировать солид-

ную часть опухоли с наибольшей плотностью опухолевых клеток от зоны отека [4]. В последнее десятилетие данные магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) широко используются при планировании нейрохирургических операций. Карты распределения церебральных метаболитов позволяют дифференцировать активно растущие участки опухоли от медленно растущих, относительно доброкачественных, а также от смежной с опухолью нормальной ткани. Размеры опухоли, установленные по данным МРС и магнитно-резонансной томографии (МРТ), могут отличаться: размеры опухоли, определенные при МРС, на 25% превышают полученные по T2-взвешенным МР-изображениям. Кроме того, результаты МРС по определению степени злокачественности опухоли лучше согласуются с данными гистологических исследований [5]. Ниже приводится короткий обзор основных метаболитов, изменяющихся при опухолях головного мозга.

N-ацетиласпартат (NAA), используемый как нейрональный маркер, содержится почти во всех нейронах головного мозга, является производным аминокислот, синтезируемых в нейронах, и далее транспортируемый по аксонам, указывает на их жизнеспособность. В физиологических условиях NAA постепенно увеличивается у новорожденных и уменьшается у пожилых. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов. Так, при глиальных опухолях головного мозга снижение содержания аспартата обусловлено разрушением аксонов, нейронов и дендритов с развитием недостаточности ферментной системы, участвующей в его ацетилировании.

Холин (Cho) участвует в метаболическом обмене мембран. Преобладает в белом веществе головного мозга. Является маркером клеточных мембран, отражающим пролиферацию клеток. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов — важнейшего строительного материала базальных мембран. При глиальных опухолях головного мозга на фоне увеличенной пролиферации клеток происходит разрушение клеточных мембран с высвобождением холина, вследствие чего повышается его содержание.

Лактат (Lac) — продукт анаэробного метаболизма — является маркером гипоксии, у здоровых при МСР не обнаруживается, увеличиваясь особенно при опухолях. Образующегося количества АТФ недостаточно, чтобы покрыть энергетические потребности при активной клеточной пролиферации опухолей. Поэтому кроме окислительного фосфорилирования (цикл Кребса) формируются дополнительные пути получения АТФ — анаэробный гликолиз и серинолиз — серин сначала превращается в 3-фосфоглицерат, а затем в пируват и лактат с образованием АТФ и конечного продукта — лактата.

Креатин (Cr) является маркером энергетического метаболизма, синтезируется из аминокислот, главным образом в почках и печени и транспортируется кровью в периферические ткани/органы. Cr содержится в нейронах и глиальных клетках, визуализируется в спектрах МРС в основном в виде высокого пика [6].

Соотношения Lac/Cr и Cho/Cr возрастают с увеличением степени анаплазии глиом. Опухоль гораздо лучше поддается лечению, если уровень Lac меньше двухкратного уровня NAA. При проведении лучевой терапии уровни Cho и Lac постепенно снижаются, уровень NAA не изменяется [5–7].

Изменения метаболизма в стволе мозга в виде незначительного или умеренного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов наиболее часто наблюдались у больных, поступивших в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации. Более значительное увеличение уровня лактата и снижение холина и креатина наиболее часто наблюдались у больных с длительным анамнезом заболевания (более 5 лет), поступивших в стадии умеренной или выраженной декомпенсации, имеющих в клинической картине множественный спонтанный нистагм, бульбарные нарушения, расстройства тазовых функций. Можно предположить, что связь между метаболическими изменениями в стволе мозга и выраженной туловищной атаксией говорит о поражении преимущественно проводящих мозжечковых путей. В некоторых сообщениях отмечено, что появление пика лактата служит признаком неспецифического процесса и возможно не только при ишемическом поражении, но и при гипоксии другого генеза. Кроме того, есть сообщения, что лактат диффундирует из лактат-продуцирующей опухоли в ткань мозга, вызывая нейрональную дисфункцию ствола мозга [8, 9].

Особенности морфологии опухолевых смещений и деформаций в ЗЧЯ, с одной стороны, обусловлены компактным расположением мозговых структур, кровеносных сосудов и черепных нервов в костно-оболочечном каркасе, с другой — локализацией, гистологическим вариантом, темпом и направлением роста опухоли [10]. Современные методы диагностики позволяют визуализировать картину дислокации структур в зависимости от гистологической структуры и локализации новообразования [11].

Эти данные составляют базу для планирования оперативного доступа, которое является эффективным способом снижения травматичности вмешательства. Современное развитие хирургии опухолей ЗЧЯ и возрастающие требования к точности и адекватности оперативных доступов делают актуальной дальнейшую разработку анатомически обоснованных методов их планирования. Резекция опухолевого узла является основным лечебным мероприятием у пациентов с опухолями ЗЧЯ [12–14]. Микрохирургическая резекция является методом выбора для большинства этих поражений, но переменная локализация, большой размер опухоли уже при постановке диагноза, частое поражение нервных и сосудистых структур и их потенциально инвазивное поведение делают оперативное вмешательство сложной задачей [15].

Основным критерием выбора адекватного оперативного доступа в хирургии опухолей ЗЧЯ является его возможность обеспечить максимально радикальное удаление новообразования при минимальном повреждении

мозговых структур и сосудисто-нервных образований [16, 17].

Планирование доступа с анализом нюансов его выполнения и возможных условий, возникающих во время операции, рассматривается в современной нейрохирургии как способ предотвращения возможных осложнений. Предложена методика компьютерной 3D-реконструкции томограмм пациентов для индивидуализации взаиморасположения костных ориентиров и синусов твердой мозговой оболочки при планировании латерального субокципитального доступа в хирургии основания черепа [16].

Клинический случай. Больной М., 40 лет, поступил в отделение нейрохирургии многопрофильной клиники СамГМУ 21.03.2022 с жалобами на постоянные боли в правой затылочной области и шее, усиливающиеся при поворотах головы, снижение памяти, шум в ушах справа, трудность сохранения равновесия и онемение ног.

Из анамнеза известно, что считает себя больным в течение 7 лет, причину появления болезни не конкретизирует. Заболевание проявлялось головными болями, которые прогрессировали и усиливались при поворотах головы. В последние месяцы наблюдались шаткость походки при ходьбе, нарушение координации движения и сохранения равновесия.

При клинико-неврологическом обследовании общее состояние средней тяжести, дыхание свободное, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание, сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 72 уд. в минуту, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Функции тазовых органов не нарушены. Сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Определялись общемозговые симптомы в виде головной боли, головокружения и нарушения координации, шума в ушах справа. Менингеальные симптомы отсутствовали. Функции черепно-мозговых нервов не нарушены. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Двигательных и чувствительных нарушений на конечностях не наблюдалось. Статокординаторные пробы выполнял с интенциями. В позе Ромберга неустойчив. Патологических рефлексов не наблюдалось.

ЭКГ: метаболические изменения в миокарде задней стенки левого желудочка.

Осмотр офтальмологом: *visus* = 1.0, поля зрения не сужены. Диски зрительных нервов бледно-розовые, границы их четкие, артерии глазного дна умеренно сужены, вены расширены, очаговых изменений нет. Заключение — двусторонняя ангиопатия сетчатки.

Лабораторные анализы: общий анализ крови: эритроциты $4,40 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 114 г/л, лейкоциты $7,60 \times 10^9/л$ (лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 63%, эозинофилы — 2%, лимфоциты — 27%, моноциты — 6%), тромбоциты $235 \times 10^9/л$, СОЭ 6 мм/ч. Сахар крови 5,77 ммоль/л, билирубин общий 16,9 ммоль/л, креатинин 109,8 мкмоль/л. Реакция Вассермана отрицательная. Группа крови III(B), Rh+. Общий анализ мочи в пределах нормы.

Пациенту в плановом порядке назначили МРТ, МРТ с контрастом, МРС, определение количества нейроспецифического белка S-100 в крови и стандартные лабораторные анализы.

При МРТ определили признаки объемного внеозгового образования в ЗЧЯ справа, сообщающегося с полостью сосцевидного отростка правой височной кости, с компримированием мозжечка в ствол мозга.

Данные МРТ до контрастирования: объемное внеозговое образование неоднородной структуры (гипер-, гипоинтенсивное) на T2-ВИ, FLAIR и DWI, гипоинтенсивное на T1-ВИ с четкими наружными контурами. Данные МРТ после внутривенного контрастирования: патологических очагов усиления МР-сигнала не отмечается (рис. 1; рис. 2 и 3 — см. 4-ю стр. обложки; рис. 4).

Для объективной оценки метаболических процессов, происходящих в очаге патологии, за ее пределами и на участке прилежащей здоровой ткани, воксели при МРС подразделяются на следующие: а) воксели в центре очага; б) воксели на периферии очага; в) перифокальные воксели; г) воксели здоровой ткани на контралатеральной стороне.

Результаты обследования демонстрируют, что соотношение между патологическим полем (8) и периферическим (14) имеет большую разницу в количестве метаболитов. То есть отмечаются снижение уровня NAA (8,274), холина (3,668), креатина (5,535) и лактата (2,010). Это связано со структурой опухоли и метаболическими процессами в участке роста новообразования и по периферии распространения процесса. В данном случае опухоль состоит из холестеатомной массы (эпидермоидная опухоль), которая не имеет признаков содержания активных метаболитов.

После сбора всех клинико-неврологических, лабораторных и инструментальных сведений и заключения вышеупомянутых специалистов была назначена операция в плановом порядке. Под общим эндотрахеальным наркозом проведен разрез кожи и мягких тканей головы

Соотношение микроэлементов в различных областях головного мозга

№ поля в спектрограмме	NAA	Креатин	Холин	Лактат
8	21 672	26 928	37 389	208 681
10	157 536	141 372	80 520	150 240
11	232 056	114 741	77 088	90 840
12	79 056	75 834	127 314	75 960
14	179 316	149 061	137 180	103 800
Соотношение 8/14	8,274	5,535	3,668	2,010

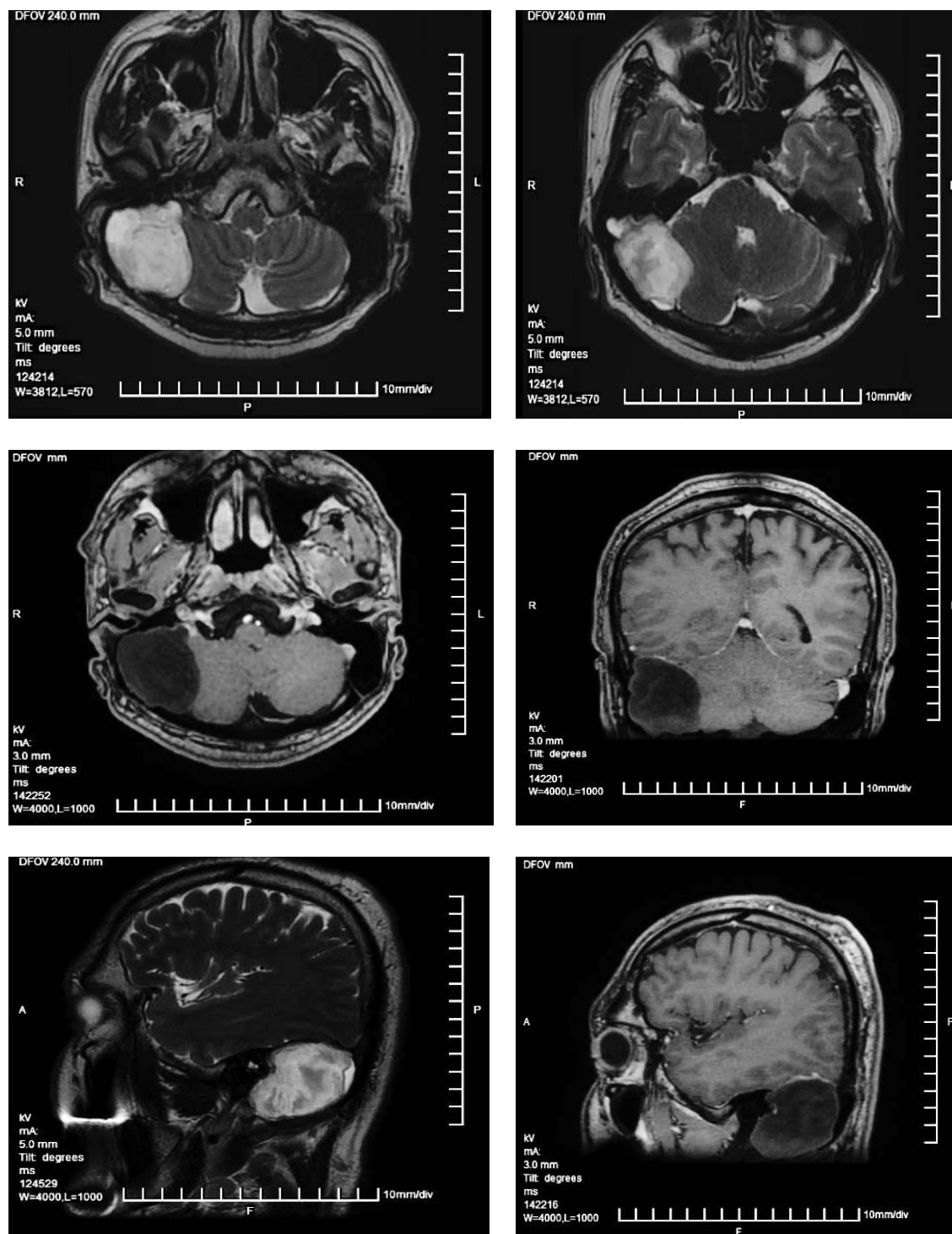


Рис. 1. МРТ головного мозга в T1-, T2- и Flair-режимах

субокципитальным парамедианным доступом. После расширения хирургической раны установлено фрезевое отверстие в правую затылочную область кости черепа и произведена резекционная ретросигмоидная субокципитальная трепанация в области затылка в прямом и парамедианном направлении. В эпидуральном пространстве определили холестеатомную массу, сдавливающую правую гемисферу мозжечка. При ревизии инструментами по эпидуральному пространству к сосцевидному отростку височной кости определялось распространение

массы опухоли, которая заполнила полость и привела к деструкции губчатой ткани сосцевидного отростка. Опухолевая масса представляла собой мягкую жироподобную светло-желтого цвета массу (рис. 5, см. 4-ю стр. обложки), которую удалили totally с помощью специальных инструментов. Произведен тщательный гемостаз. Восстановилась пульсация головного мозга. В эпидуральном пространстве установлен хлорвиниловый трубчатый дренаж. Йод, спиртовой компресс, наложена асептическая повязка.

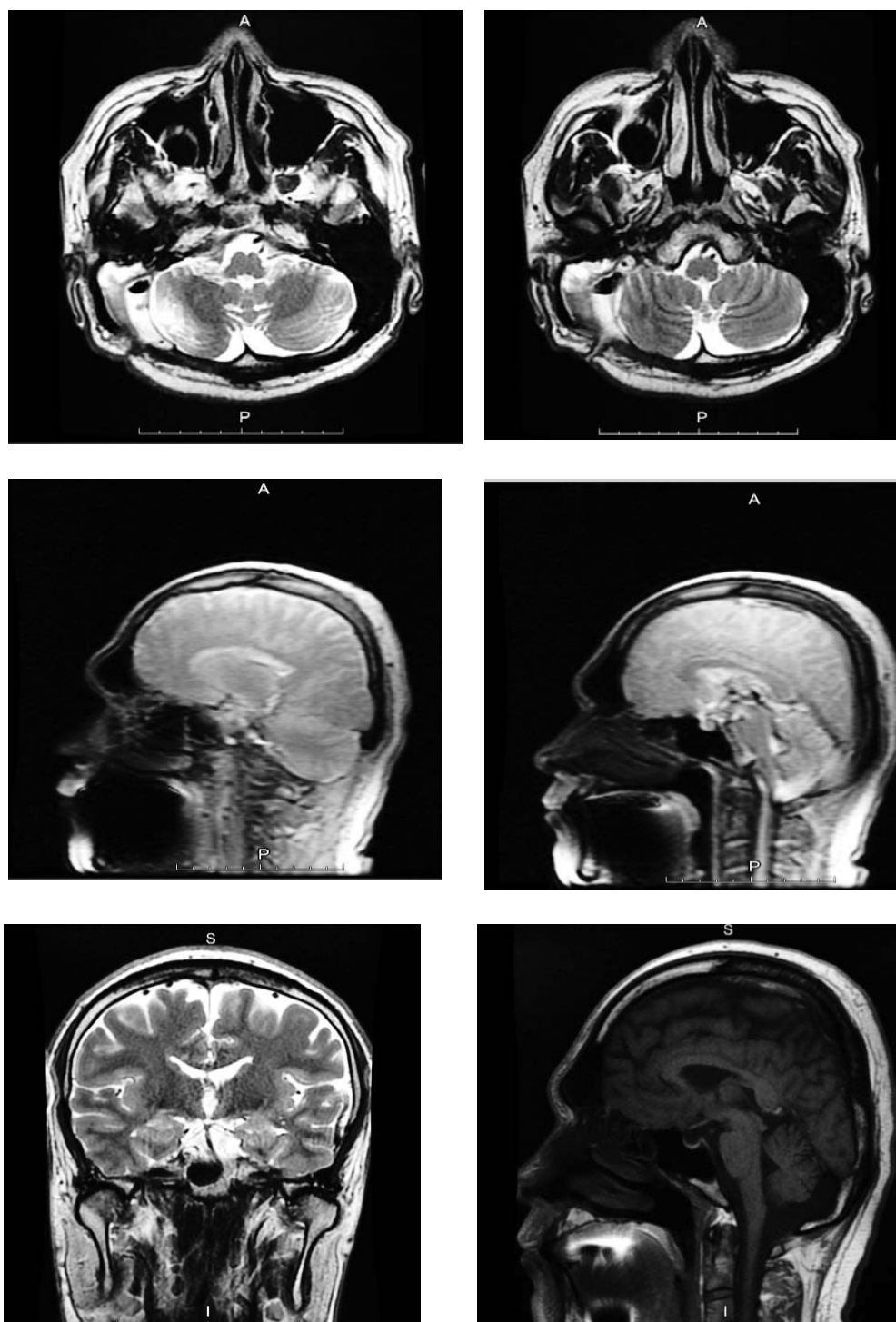


Рис. 4. МРТ после операции. Гемисфера мозжечка восстановилась после декомпрессии, признаки дислокации не определяются

При патолого-анатомическом исследовании удаленного образования определяется холестеатома (эпидермоидная опухоль).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Движения в конечностях в полном объеме, функции тазовых органов сохранены. Больной отмечает, что восстановительный период после проведенного лечения составил 3 мес. — происходило постепенное восстановление равновесия, ходьбы, уменьшение частоты приступов головной боли. В последующем состояние стабилизиро-

валось. На момент анкетирования — указания на периодические головные боли без тошноты и рвоты, после их окончания восстановление самочувствия занимает несколько дней; пошатывание при ходьбе; нарушение сна; снижение памяти, некоторое замедление скорости мышления, повышенную утомляемость от умственных и физических занятий. По шкале Карновского оценка составляет 80 баллов. Пациент в основном справляется со своим здоровьем. Лечится амбулаторно, находится под наблюдением невролога по месту жительства.

Выводы

1. У больных с эпидермоидными опухолями, поступивших на хирургическое лечение в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации, изменения метаболизма в стволе мозга характеризуются незначительным или умеренным снижением уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов при МРС.

2. У больного с выраженной компрессией мозжечка при МРС отмечается значительное снижение лактата, НАА, холина, креатина.

3. Изменение уровня лактата в нашем случае не коррелирует со степенью компрессии ствола мозга и размерами внемозговой опухоли ЗЧЯ, а именно эпидермоидной кистой.

4. У данного пациента с эпидермоидной опухолью в разрез с литературными данными (рассматривающих уровни метаболитов при глиальных опухолях головного мозга) значительное повышение уровня лактата не наблюдается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этические нормы. В исследовании не использовались персональные данные пациентов, поэтому одобрение этического комитета не требовалось. Данная статья соответствует стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и этическим стандартам Локального этического комитета, входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа.

Благодарность. Авторы выражают благодарность руководителям нейрохирургического отделения за предоставление информации о работе подведомственных им структур.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Маслова Л.Н., Тастанбеков М.М., Чиркин В.Ю. Изменения в стволе мозга при невриномах VIII нерва и субтенториальных менингиомах по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. *Вестник ТГУ*. 2007;12(5). [Moisak G.I., Olyushin V.E., Maslova L.N., Tastanbekov M.M., Chirkin V.Yu. Changes in the brain stem in neurinomas of the VIII nerve and subtentorial meningiomas according to proton magnetic resonance spectroscopy. *Bulletin of TSU*. 2007;12(5). (In Russian)].
2. Zhang X., Zhang T., Ge L. et al. Treatment of adult posterior fossa tumors. Based on predictors of postoperative hydrocephalus. *Front. Surg.* 2022;9:886438. DOI: 10.3389/fsurg.2022.886438
3. Sheikh H.A., Bokhari I., Rehman L. et al. Surgical outcomes of posterior fossa brain tumors. *Pakistan Journal of Surgery (international)*. 2014;19(1):26–30.
4. Kameda-Smith M.M., White M.A., George E.J., Brown J.I. Time to diagnosis of posterior fossa tumors in children: the 11-year West of Scotland experience, 2000–2011. *Br. J. Neurosurg.* 2013;27:364–9.
5. Hamdan A.R., Essa A.A. Intraaxial tumors of the posterior cranial fossa: results of surgical treatment. *Med. J. Cairo University*. 2018;86(7):3433.

6. Kumandash S., Per H., Gumus H. et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: a report of five cases and a review of the literature. *Neurosurg. Rev.* 2006;29(4):333–8.
7. Louis D.N. et al. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2016.
8. Dagogo-Jack I., Shaw A.T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15:81–94.
9. Bowman R.L., Klemm F., Akkari L. et al. Macrophage Ontogeny Underlies Differences in Tumor-Specific Education in Brain Malignancies. *Cell. Rep.* 2016;17:2445–2459.
10. Mora P., Pons A., Cos M. et al. Magnetic resonance spectroscopy in posterior fossa tumours: the tumour spectroscopic signature may improve discrimination in adults among haemangioblastoma, ependymal tumours, medulloblastoma, and metastasis. *Eur. Radiol.* 2019;29:2792–2801.
11. Desroches J., Jermyn M., Pinto M. et al. A new method using Raman spectroscopy for in vivo targeted brain cancer tissue biopsy. *Sci. Rep.* 2018;8:1792.
12. Imiela A., Polis B., Polis L., Abramczyk H. Novel strategies of Raman imaging for brain tumor research. *Oncotarget*. 2017;8:85290–85310.
13. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro. Oncol.* 2021;23:1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
14. Moini J., Piran P. editors. Histophysiology. In: Functional and Clinical Neuroanatomy. London: Elsevier. 2020:1–49.
15. Zhou J., Heo H.-Y., Knutsson L., van Zijl P.C.M., Jiang S. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019;50:347–64. DOI: 10.1002/jmri.26645
16. Ишков С.В. Клинико-анатомические критерии в индивидуальном планировании и оптимизации оперативных доступов в хирургии опухолей ЗЧЯ. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(3):38–43. [Ishkov S.V. Clinical and anatomical criteria in individual planning and optimization of operative approaches in surgery of posterior cranial fossa tumors. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2016;11(3):38–43. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anatomicheskie-kriterii-v-individualnom-planirovanii-i-optimizatsii-operativnyh-dostupov-v-hirurgii-opuholey-zadney-cherepnoy-1>
17. Aliev M.A., Mamadaliev A.M., Bakhtiddinov B.R. et al. Use of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Diagnosis of Brain Tumor Recurrence. *J. Appl. Spectrosc.* 2022. DOI: 10.1007/s10812-022-01445-y

Поступила 06.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Алиев Мансур Абдухоликович (Aliev Mansur A.) — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой нейрохирургии Самаркандского государственного медицинского университета

Мамадалиев Абдурахмон Маматкулович (Mamadaliev Abdurakhmon M.) — д-р мед. наук, профессор кафедры нейрохирургии Самаркандского государственного медицинского университета

Жураев Анвар Маматмурод угли (Zhuraev Anvar M.) — ассистент кафедры нейрохирургии Самаркандского государственного медицинского университета

Ражабов Холиер Холмуротович (Razhabov Kholter Kh.) — заведующий отделением нейрохирургии многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета

Холмуродова Хулкар Холиеровна (Kholmurodova Khulkar Kh.) — студентка 5-курса 2-го лечебного факультета Самаркандского государственного медицинского университета

Кувондилов Косим Аъзам угли (Kuvondikov Kozim A.) — студент 5-курса 1-го лечебного факультета Самаркандского государственного медицинского университета

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Заборских И.В.¹, Симоненко В.Б.², Сарманаев С.Х.^{3,5}, Туктарова Р.Р.⁴, Юрина Ю.О.⁵

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕДОЗИРОВКИ МЕТОТРЕКСАТА, ОСОБЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹ГАОУЗ «Городская больница № 2 г. Миасс» Многопрофильный медицинский центр «Северный», 456304, Миасс, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Россия

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина

Федерального медико-биологического агентства», 119435, Москва, Россия

⁴ГБУЗ Республики Башкортостан Городская клиническая больница № 21 г. Уфа, 450071, Уфа, Россия

⁵Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Россия

Многообразие и низкая специфичность клинических проявлений заболевания COVID-19, его широкое распространение представляют трудности для дифференциальной диагностики, в том числе с состояниями, обусловленными передозировкой лекарственных средств. Трудный опыт оказания медицинской помощи в пандемию коронавирусной инфекции обращает внимание на важность и необходимость дальнейшего усовершенствования ее диагностики, в особенности при коморбидных состояниях. Приводится описание клинического случая дифференциальной диагностики неiatrogenной передозировки метотрексата у пациента с предварительным диагнозом COVID-19 (U07.2 — вирус не установлен).

Ключевые слова: COVID-19; диагностика; коморбидные состояния; метотрексат; передозировка лекарственных средств; отравление.

Для цитирования: Заборских И.В., Симоненко В.Б., Сарманаев С.Х., Туктарова Р.Р., Юрина Ю.О. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5): 241–246. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>

Для корреспонденции: Сарманаев Салават Хамитович — e-mail: ssarm@bk.ru

Zaborskikh I.V.¹, Simonenko V.B.², Sarmanaev S.Kh.^{3,5}, Tuktarova R.R.⁴, Yurina Yu.O.⁵

CLINICAL CASE OF METHOTREXATE OVERDOSE, THE PECULIARITY OF DIAGNOSTICS IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

¹City Hospital No. 2 of Miass Multidisciplinary Medical Center “Severny”, 456304, Miass, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

³Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 119435, Moscow, Russia

⁴City Clinical Hospital No. 21 Ufa, 450071, Ufa, Russia

⁵Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency”, 125371, Moscow, Russia

The diversity and low specificity of clinical manifestations of COVID-19, as well as its widespread prevalence, present difficulties for differential diagnosis, including conditions caused by drug overdose. The challenging experience of providing medical care during the coronavirus pandemic draws attention to the importance and necessity of further improving its diagnosis, especially in comorbid conditions. A clinical case of differential diagnosis of non-iatrogenic overdose of methotrexate in a patient with a preliminary diagnosis (virus unknown) is described: U07.2 (ICD-10) COVID-19.

Key words: COVID-19; diagnosis; comorbid conditions; methotrexate; drug overdose; poisoning.

For citation: Zaborskikh I.V., Simonenko V.B., Sarmanaev S.Kh., Tuktarova R.R., Yurina Yu.O. Clinical case of methotrexate overdose, the peculiarity of diagnostics in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):241–246. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>

For correspondence: Salavat Kh. Sarmanaev — e-mail: ssarm@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.12.2022

Метотрексат (4-амино-10-метилптероилглутамовая кислота) — лекарственный препарат с широтой терапевтического действия в дозовом диапазоне от 7,5 мг в неделю в ревматологии до 1 г одновременно в лечении онкологических заболеваний. Клиницисту может быть не просто определить передозировку¹ у пациента, страдающего ревматоидным артритом и получающего метотрексат в низкой и средней дозировках.

Высокая обращаемость за медицинской помощью пациентов с заболеванием COVID-19 определяет диагностическую настороженность практических врачей в период пандемии. Низкая специфичность клинической картины COVID-19 [1–3] и элементы сходства течения коронавирусной инфекции с клиникой других заболеваний, в том числе с передозировкой¹ метотрексата (табл. 1), могут существенно затруднять диагностику [4, 5], особенно при отсутствии лабораторной идентификации вирусной инфекции. Высокая заболеваемость, перегрузка медицинского персонала и укорочение времени принятия решения обуславливают риск гипердиагностики коронавирусной инфекции.

При проведении высокодозной терапии метотрексатом признаки его передозировки в форме панцитопении и патологии нервной системы (лейкоэнцефалопатии) очевидны и предсказуемы [13, 14], в отличие от ургентного состояния на фоне приема пациентом малых и средних терапевтических доз.

Цель работы. Анализ клинического случая передозировки метотрексата и особенностей его диагностики у пациента с иммуноопосредованной патологией в условиях пандемии COVID-19.

Данные о течении коморбидных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний у пациентов с COVID-19, длительно получающих системную иммунодепрессивную терапию, немногочисленны [15, 16]. Предлагаем описание клинического случая, произошедшего с пациентом, страдавшим ревматоидным артритом и проявлением неадекватной передозировки метотрексата, которая представляла трудность для дифференциальной диагностики с COVID-19 и выбора адекватной терапевтической тактики.

Клинический случай

Пациент П., 71 год², в мае 2020 г.³ был экстренно госпитализирован с жалобами на повышение температуры тела, общую слабость, цефалгию, анорексию, боль и десять дней назад на везикулезную кожную сыпь по ходу X межреберного промежутка справа.

¹ Передозировка — это использование лекарства в дозе, превышающей терапевтическую, ведущее к возникновению токсических эффектов, т.е. отравления (РЛС).

² Информированное согласие от пациента получено.

³ При оказании медицинской помощи пациенту с COVID-19 руководствовались указаниями актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Версия 6 от 28.04.2020 (утв. Министерством здравоохранения РФ). 143 с. (Приложения 7–9).

Таблица 1

Сравнение проявлений COVID-19 [1–3, 6–8, 11] и передозировки метотрексата [4, 9, 10, 12]

Клинические проявления	Частота, %	
	COVID-19	передозировка метотрексата
Гипертермия	> 90	до 15
Проявления нарушения функции легких	80	7
Пневмония	до 100	21
Неврологические проявления	до 44	до 15
Нарушения пищеварения (в т.ч. стоматит)	до 39,6	до 27
Нарушение функции почек	до 7,0	до 12
Кожные проявления	до 20	до 10
Изменения гемограммы	до 82,1	до 53

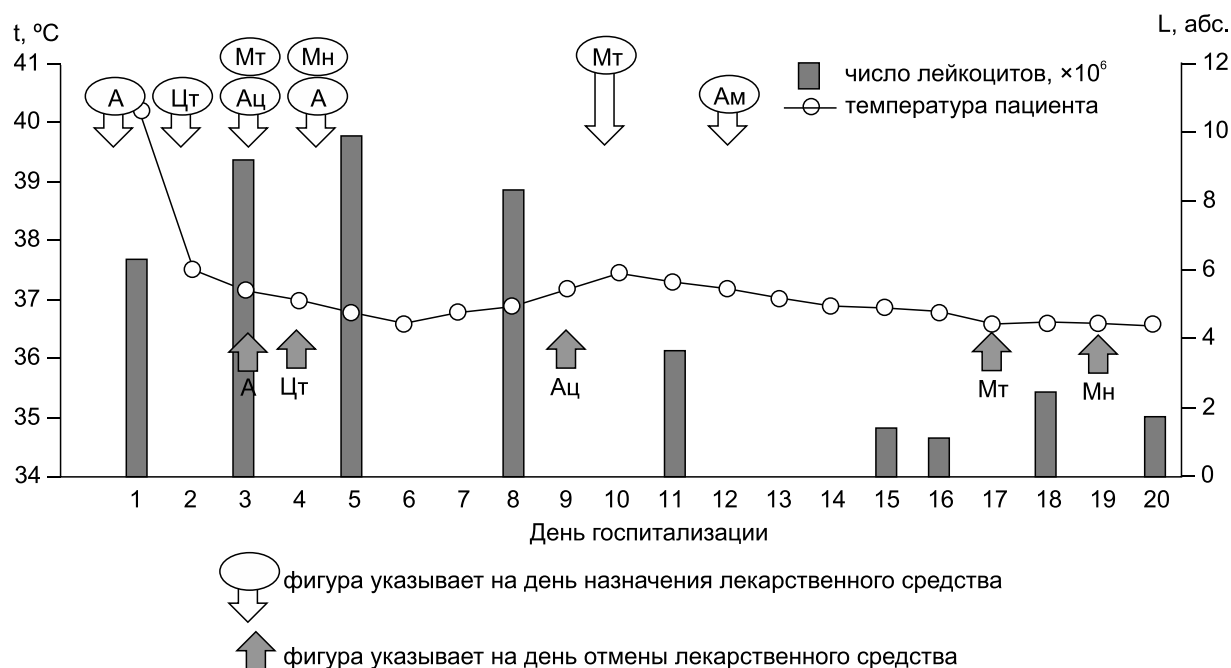
Примечание: возможны также сердцебиение, конъюнктивит и проч., которые в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствие гипертермии.

Объективно: состояние средней степени тяжести, гипертермия. Питание пониженное. Видимые слизистые и кожные покровы бледные, тургор снижен, геморрагические струпья на коже поясничной области спины, живота без признаков инфицирования. Лимфоузлы не пальпируются. Сознание сохранено, несколько заторможен, ориентирован правильно. Двигательная активность сохранена. Зрачки D=S. Менингеальные знаки отсутствуют. Очаговых симптомов нет.

Дыхание жесткое, проводится во все отделы легких, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту, SpO₂ 96% при дыхании воздухом. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 72 в минуту, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Диурез сохранен. Отеков нет.

Анамнез заболевания. Пациент считает себя больным в течение 20 дней с момента появления кожной сыпи и субфебрилитета (37,6 °C). На фоне амбулаторного лечения по поводу *Herpes zoster* у невролога (принимал ацикловир, фукоцин, циклоферон внутримышечно) отмечает ухудшение состояния и повышение температуры тела до 40,5 °C, вследствие чего сделан вывод о возможности альтернативного диагноза. Ввиду неблагоприятной эпидемиологической обстановки по COVID-19, экстренно проведена компьютерная томография органов грудной полости: в верхнеязычковом сегменте верхней доли левого легкого небольшой участок субплеврального уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Не исключается левосторонняя верхнедолевая пневмония (неопределенная КТ-картина; средняя вероятность внебольничной пневмонии COVID-19).

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными отрицает, супруга клинически здорова.



Температурная кривая и динамика числа лейкоцитов периферической крови пациента на фоне проводимой терапии:

Цт — цефтриаксон; *А* — азитромицин; *Ам* — амикацин; *Мн* — меропенем; *Мт* — метотрексат; *Ац* — ацикловир

Анамнез жизни. Пациент — неработающий пенсионер. Отмечает хронические заболевания: бронхит; ревматоидный артрит, полиартрит с 2016 г. (терапия метотрексатом 9 таблеток (2,5 мг × 9) 1 раз в неделю, метипредом 8 мг 1 раз в сутки). Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

На основании анамнеза, клинической картины и результатов компьютерной томографии органов грудной клетки установлен предварительный диагноз.

Основной: «U07.2 (МКБ-10) COVID-19, вирус не идентифицирован, среднетяжелое течение».

Осложнение: «J12.9 Внебольничная пневмония в верхней доле левого легкого, нетяжелое течение, без признаков дыхательной недостаточности».

Сопутствующий: «Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, неактивная фаза».

Назначены цефтриаксон, азитромицин, продолжена плановая терапия ревматоидного артрита (было установлено постфактум, лекарства пациент принимал самостоятельно — метотрексат, со слов, на 3-й и 10-й дни госпитализации).

На 2-е сутки госпитализации наступило резкое ухудшение состояния в виде энцефалопатии с психотическими проявлениями: пациент дезориентирован, галлюцинирует (описывает «голоса», побуждающие к суицидальной попытке). Температура субфебрильная.

Экстренно осмотрен неврологом, выполнена люмбальная пункция: в ликворе определяется умеренный плеоцитоз (584 клетки в трех полях зрения), нейтрофилы — 93%, повышенное содержание белка (2,0 г/л) и незначительное снижение глюкозы (2,5 ммоль/л). Результат серологического исследования ликвора на *Str. pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria meningitides*, *Haemoph. influenza* отрицательный. При бактериальном посеве ликвора роста аэробной микрофлоры нет. Исследование крови на менингококк в динамике дважды дало отрицательный результат. Установлен диагноз «менингоэнцефалит».

На 4-е сутки госпитализации произведена смена антибиотиков (табл. 2), через 24 ч наблюдалась положительная клиническая динамика в виде нормализации температуры, улучшения психоневрологического стату-

Таблица 2

Фармакотерапия в стационарном периоде лечения

[illegible]

Таблица 3

Некоторые показатели клинического анализа крови и С-реактивного белка

Показатель	Дни госпитализации							
	2-й	4-й	6-й	9-й	12-й	16-й	17-й	21-й
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,4	3,8	3,5	3,3	2,7	2,9	2,9	2,9
Лейкоциты, $10^9/л$	6,4	9,2	9,9	8,3	3,7	1,5	1,2	1,9
Тромбоциты, $10^9/л$	160,0	168,0	96,0	153,0	157,0	106,0	75,0	115,0
С-реактивный белок, мг/л	349,2	356,3	58,2	69,6	46,8	48,2	–	–

са (сознание ясное, отсутствие галлюциноза, общая активизация).

При исследовании в мазке из носа и ротоглотки методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией (реагенты «Вектор-ПЦРв-2019-nCoV-RG») на 2-е, 4-е и 10-е сутки госпитализации РНК коронавируса не обнаружено.

На 10-е сутки госпитализации (день приема метотрексата пациентом) наблюдалось повторное ухудшение состояния: субфебрилитет, заторможенность больного, назначен амикацин. С 12-х суток госпитализации регистрируется панцитопения (табл. 3).

Диагноз оставался неясным, в связи с чем на 15-е сутки был проведен повторный тщательный сбор анамнеза, анализ амбулаторной карты пациента и выяснено, что в течение нескольких недель пациент непреднамеренно превышал назначенную ревматологом дозу метотрексата — вместо 22,5 мг в неделю (2,5 мг $\times$ 9 таб.) ошибочно принимал 90 мг (10 мг $\times$ 9 таб.)⁴. Прием препарата был немедленно прекращен.

С 16-х суток температура тела и неврологический статус окончательно нормализовались.

На основании новых данных анамнеза, лабораторных показателей, клинической картины диагностирована передозировка метотрексата, назначена фолиевая кислота *per os* 20 мг/сут и инфузионно-детоксикационная терапия под контролем диуреза.

Состояние больного с положительной динамикой, на 16-е сутки госпитализации стабилизировались показатели клинического анализа крови, улучшилась картина ликвора — отсутствие признаков воспаления (общий цитоз — 22 клетки в трех полях зрения, нейтрофилы — 9%). Снизилось содержание острофазного маркера — С-реактивного белка (табл. 3).

Пациент переведен для дальнейшего лечения в терапевтическое отделение городской больницы с диагнозом: «Передозировка метотрексата (T45.1). Средняя тяжесть». Осложнение: «Токсическая энцефалопатия, панцитопения». Фоновое заболевание: «Ревматоидный артрит, суставная форма».

Обсуждение

Контроль безопасности фармакотерапии метотрексатом включает в себя реакцию врача на малейшие признаки возможной передозировки. В противном случае связанная с ней клиника может быть принята за признаки другого заболевания.

Метотрексат для проведения низко- и высокодозной терапии в настоящее время используется для лечения как иммунопатологических, так и широкого круга онкологических заболеваний. Ревматологи, терапевты и онкологи должны быть осведомлены о потенциальной нейротоксичности препарата и учитывать их при проведении дифференциальной диагностики у пациентов со сходной клинико-лабораторной картиной. При определении причины ведущих синдромов используется персонализированный подход к терапии пациента.

При применении метотрексата нередко встречается панцитопения [17–19], поэтому в процессе лечения рекомендован контроль клинического анализа крови 1 раз в 2–4 нед. первые 3 мес., раз в 2–3 мес. в последующие 3–6 мес., и затем каждые 3 мес. [20]. Лабораторный мониторинг должен осуществляться и при необходимости назначения пациенту, получающему метотрексат, других лекарственных препаратов не реже 1 раза в неделю, так как некоторые взаимодействия могут приводить к росту сывороточной концентрации препарата ввиду ингибирования его фармакокинетики. При этом вероятность развития передозировки увеличивается.

Так, в представленном клиническом случае совместно с метотрексатом (табл. 2) применялись еще два потенциальных миелотоксиканта — цефтриаксон и меропенем [17, 21, 22]. Лабораторный мониторинг отразил признаки передозировки (табл. 3), что позволило своевременно диагностировать и объяснить появление панцитопении.

В случае развития интеркуррентной инфекции вопрос о продолжении приема метотрексата решается индивидуально, в частности при подозрении на COVID-19 есть рекомендация временно (до полного выздоровления) его прервать [2], при прочих инфекциях — продолжить в случае легкого течения, прервать при тяжелой инфекции [23].

В описанном клиническом случае одной из причин развития миелосупрессии стала продолжительная непреднамеренная передозировка метотрексата, возможным отягощающим фактором которой могла послужить антибактериальная терапия [17, 21, 22]. Особенность дифференциального диагноза в данном клиническом

⁴ Низкая биодоступность и быстрая внутриклеточная абсорбция метотрексата в сочетании с его коротким периодом полувыведения являются причинами того, что исследование его сывороточной концентрации малоинформативно как при остром, так и при хроническом приеме внутрь [Balis F.M. et al., 1983; Kivity S. et al., 2014].

случае заключалась в элементах сходства проявлений COVID-19 (табл. 1) и передозировки метотрексата.

Острая энцефалопатия пациента имела неоднозначные причины:

- первичный анализ ликвора отвечает критериям бактериальной инфекции [24], но подобные показатели (умеренно повышенное содержание белка и сниженное глюкозы, умеренный плеоцитоз с нейтрофилизмом), а также гипертермия характерны и для лейкоэнцефалопатии вследствие интоксикации метотрексатом [4];
- рецидив гипертермии и неврологические проявления возникли в связи с очередным приемом метотрексата (табл. 3);
- Т. Moriuchi и соавт. [24] описали случай неврологических осложнений COVID-19 без идентификации вируса в мазке из верхних дыхательных путей, но с подтверждением инфицирования обнаружением РНК вируса методом ПЦР в ликворе;
- острая транзиторная энцефалопатия, связанная с приемом метотрексата, сопровождающаяся нарушением сознания и гипертермией, как правило, проходящая — полное выздоровление наступает в течение 1–7 дней после появления симптомов [4] при условии отмены препарата. По мнению D. Bhojwani и соавт. [13], возможно даже возобновление лечения метотрексатом после разрешения эпизода нейротоксичности.

Терапия метотрексатом, особенно при имеющихся факторах риска развития его передозировки (терапевтические дозы > 500 мг/м², потенциальные лекарственные взаимодействия), должна сопровождаться адекватной гидратацией, алкализацией плазмы, приемом фолиевой кислоты, карбоксипептидазы-G₂, аминофиллина и/или введением лейковорина [4, 5, 20].

Приведенный клинический случай отражает актуальность вопроса подбора тактики терапии больных иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями метотрексатом в случае их заражения коронавирусом. По имеющимся данным о патогенезе новой коронавирусной инфекции, неблагоприятные исходы заболевания связаны с неконтролируемой повышенной продукцией организмом больного провоспалительных цитокинов и их негативными эффектами [25]. Следовательно, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию метотрексатом, могут быть тем самым потенциально защищены от тяжелого течения COVID-19. В унисон с данным утверждением R. Haberman и соавт. [26] показали, что преморбидное применение иммуномодуляторов не ассоциировалось с ухудшением исхода COVID-19 у пациентов с иммунозависимыми воспалительными заболеваниями.

Выводы

1. Обращение за медицинской помощью пациента с иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, получающего метотрексат, требует особого внимания клинициста при диагностике в период пандемии

COVID-19, и, прежде всего, при неуверительной идентификации вируса.

2. Необходим персонализированный подход к дифференциации диагнозов COVID-19 и передозировки у пациентов, системно принимающих лекарственные средства с миелотоксическим действием.

3. Терапия коморбидных иммуновоспалительных заболеваний у пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию проводится с учетом особенностей назначения специфических лекарственных средств, их взаимодействий и нежелательных эффектов.

4. Определенное значение имеет дальнейшее изучение влияния пролонгации начатого преморбидно приема иммуносупрессоров на особенность течения инфекционного процесса (в том числе COVID-19).

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tu H., Tu S., Gao S., Shao A., Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J. Infect.* 2020;81(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 17 (14.12.2022), МЗ РФ. -260 с.
3. Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang C., Deng T. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(6):1011–9. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z
4. Ayalon I., Friedman S., Binenbaum Y., Oppenheimer N., Shiran S., Grisaru-Soen G. et al. A case of methotrexate neurotoxicity presented as status epilepticus, encephalopathy, and high fever. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619862311. DOI: 10.1177/2324709619862311
5. Pannu A.K. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr. Drug. Metab.* 2019;20(9):714–9. DOI: 10.2174/1389200220666190806140844
6. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352. DOI: 10.7759/cureus.7352
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Hedou M., Carsuzaa F., Chary E., Hainaut E., Cazenave-Roblot F., Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7):e299–e300. DOI: 10.1111/jdv.16387
9. Arif T., Dorner-Schulmeister S., Bartecka-Mino K. Oral methotrexate exposure: a 15-year survey of Austrian Poisons Information Centre cases. *Clin. toxicology.* 2018;56(6):490.
10. Содномова А.В. Клинический случай осложнения терапии ревматоидного артрита метотрексатом. *Вестник Бурятского государственного университета.* 2013;(12):98–101. [Sodnomova A.V. Final case of complication of the rheumatoid arthritis therapy by methotrexate. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Buryat State University.* 2013;(12):98–101. (In Russian).]
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7–13 (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7

12. Schulte-Güstenberg L. Intoxikationen durch Methotrexat. Eine retrospektive Analyse von 249 Fällen des Giftinformationszentrums-Nord. Inaugural-dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen vorgelegt. Göttingen; 2019:85.
13. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C. et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(9):949–59. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808
14. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
15. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E., Cafaro G., Bonifacio A.F., Bursi R. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020;111:102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
16. Ceribelli A., Motta F., De Santis M., Ansari A.A., Ridgway W.M., Gershwin M.E., Selmi C. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J. Autoimmun.* 2020;109:102442. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102442
17. Sajith M., Pawar A., Bafna V., Bartakke S. High-dose methotrexate-induced fulminant hepatic failure and pancytopenia in an acute lymphoblastic leukaemia paediatric patient. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020;27(3):178–80. DOI: 10.1136/ejhp-2019-001944
18. Cansu D.Ü., Teke H.Ü., Bodakçi E., Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin. Rheumatol.* 2018;37(12):3419–25. DOI: 10.1007/s10067-018-4242-8
19. Pivovarov K., Zipursky J.S. Low-dose methotrexate toxicity. *CMAJ.* 2019;191(15):E423. DOI: 10.1503/cmaj.181054
20. Bubik R.J., Osmon D.R., Oravec C.P., Rivera C.G. Two cases of severe neutropenia in patients on low-dose methotrexate and ceftriaxone. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2019;76(11):804–9. DOI: 10.1093/ajhp/zxz057
21. Uy N., Thiagarajan P., Musher D.M. Cephalosporin side chain idiosyncrasies: a case report of ceftriaxone-induced agranulocytosis and review of literature. *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2(1):ofv007. DOI: 10.1093/ofid/ofv007
22. Dittrich T., Marsch S., Egli A., Rüegg S., De Marchis G.M., Tschudin-Sutter S., Sutter R. Predictors of infectious meningitis or encephalitis: the yield of cerebrospinal fluid in a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):304. DOI: 10.1186/s12879-020-05022-6
23. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М. 2018:102.
24. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
25. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
26. Haberman R., Axelrad J., Chen A., Castillo R., Yan D., Izmirly P. et al. COVID-19 in immune-mediated inflammatory diseases – case series from New York. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(1):85–8. DOI: 10.1056/NEJMc2009567

Поступила 20.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Заборских Ирина Вячеславовна (Zaborskikh Irina V.) — врач ГАУЗ «Городская больница № 2 г. Миасс» Многопрофильный медицинский центр «Северный»

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Сарманаев Салават Хамитович (Sarmanayev Salavat Kh.) — д-р мед. наук, профессор, заместитель заведующего токсикологическим центром ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-8400-0363>

Туктарова Роза Раисовна (Tuktartova Rosa R.) — врач — анестезиолог-реаниматолог ГКБ № 21 г. Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-7952-4100>

Юрина Юлия Олеговна (Yurina Yulia O.) — канд. мед. наук, доцент кафедры токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Исаев Ф.И.¹, Антипенко Е.А.¹, Ерохина М.Н.¹, Паршина Е.В.^{1,2}, Козлова Т.Ю.²

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ IBM — HNRNPA2B1-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ С ТЕЛЬЦАМИ ВКЛЮЧЕНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Герeditарная (наследственная) миопатия с тельцами включений (IBM) представляет собой вариант мультисистемной протеинопатии. Это генерализованное прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием дегенеративного процесса в мышечных волокнах вследствие накопления в них окаймленных вакуолей и ядерных промежуточных филаментов. В статье приводится клиническое наблюдение редкого варианта IBM — HNRNPA2B1-ассоциированной миопатии, протекающей с фенотипически различной картиной у представителей одной семьи разных поколений.

Ключевые слова: наследственная миопатия, мультисистемная протеинопатия, окаймленные вакуоли, атрофия мышц; фенотипическая гетерогенность.

Для цитирования: Исаев Ф.И., Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Паршина Е.В., Козлова Т.Ю. Редкий случай изолированной IBM — HNRNPA2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):247–251.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-247-251>

Для корреспонденции: Ерохина Маргарита Николаевна — e-mail: mne_001@mail.ru

Isaev F.I.¹, Antipenko E.A.¹, Erokhina M.N.¹, Parshina E.V.^{1,2}, Kozlova T.Yu.²

A RARE CASE OF ISOLATED IBM — HNRNPA2B1-ASSOCIATED MYOPATHY WITH INCLUSION BODIES

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Hereditary inclusion body myopathy (IBM) is a variant of multisystem proteinopathy. It is a generalized progressive disease with autosomal recessive or autosomal dominant inheritance, characterized by the development of a degenerative process in muscle fibers due to the accumulation of rimmed vacuoles and nuclear intermediate filaments. This article presents a clinical observation of a rare variant of IBM — HNRNPA2B1-associated myopathy with a phenotypically diverse picture in representatives of one family from different generations.

Key words: hereditary myopathy, multisystem proteinopathy, rimmed vacuoles, muscle atrophy; phenotypic heterogeneity.

For citation: Isaev F.I., Antipenko E.A., Erokhina M.N., Parshina E.V., Kozlova T.Yu. A rare case of isolated IBM — HNRNPA2B1-associated myopathy with inclusion bodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):247–251.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-247-251>

For correspondence: Margarita N. Erokhina — e-mail: mne_001@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.12.2022

Миопатии — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушениями в строении и метаболизме мышечной ткани, которые приводят к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии скелетных мышц.

Как правило, для наследственных миопатий характерны ранний дебют (обычно в первые дни или месяцы жизни), симметричная проксимальная мышечная атрофия и слабость, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Трудности диагностики возникают при поздней манифестации заболевания, когда необходимо провести дифференциальную диагностику с нейродегенеративными заболеваниями, полиневропатиями, другими нервно-мышечными болезнями, в том числе с вторичными миопатиями.

Мультисистемная протеинопатия (MSP) — это группа редких наследственных дегенеративных плеiotропных заболеваний, при которых могут поражаться мышечная, костная и центральная нервная система с развити-

ем классического бокового амиотрофического склероза (ALS), ранней лобно-височной дегенерации (FTD), болезни Педжета (PDB), миопатии с тельцами включений (IBM) с различной фенотипической пенетрантностью или комбинации этих заболеваний.

MSP может развиваться при мутации в шести известных генах: *Valosin Containing Protein (VCP)*, *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 (hnRNPA2B1)*, *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 (hnRNPA1)* и *Sequestosome 1 (SQSTM1)*, а также *TIA1* и *OPTN*.

Миопатия с тельцами включений в рамках мультисистемной протеинопатии впервые описана в 2004 г. G.D. Watts и соавт. [1], когда в ходе обследования 61 пациента из 13 североамериканских семей были выявлены 6 миссенс-мутаций в гене *VCP* в 9-й хромосоме с фенотипическими проявлениями в виде IBM, PDB и ранней FTD, объединенных под акронимом IBMPFD, с различной пенетрантностью. При этом фенотипический вари-

ант IBM имелся у 82%, PDB — у 49% и FTD — у 30% обследованных. Мутация в гене *VCP* была классифицирована как MSP1.

Дальнейшие исследования пациентов со сходной клинической картиной, но отсутствием мутации в гене *VCP*, привели к открытию мутаций в генах, которые позже были классифицированы как MSP2 (*hnRNP A2B1*) и MSP3 (*hnRNP A1*).

В 2013 г. H.J. Kim и соавт. [2] обследовали пациентов из трех семей с клинической картиной MSP. В первой семье с мутацией в гене *hnRNP A2B1* наблюдали IBM, PDB, FTD и болезнь двигательного нейрона в различных вариациях. Во второй семье с мутацией в гене *hnRNP A1* регистрировались IBM и PDB. И, наконец, в третьей семье с мутацией в гене *hnRNP A1* был выявлен фенотип БАС. У всех обследованных пациентов в мышечных биоптатах были обнаружены атрофии мышечных волокон и центрального ядра, окаймленные вакуоли. В цитоплазме в виде клеточных включений определялись мутантные *hnRNP A2B1* и *hnRNP A1*, в то время как в норме они должны находиться в клеточном ядре.

Гетерогенные ядерные нуклеопротейды (*hnRNP*) A2B1 и A1 представляют собой комплексы, образованные РНК-связывающими белками (RBP) и молекулами РНК. RBP *hnRNP* содержат прионоподобные домены (PrLD), которые опосредуют образование стрессовых гранул и участвуют в сборке молекул РНК посредством разделения жидких фаз. Обычно эти гранулы растворяются после завершения клеточного стресса. Но стрессовые гранулы, образованные мутантными RBP, остаются нерастворимыми и приводят к агрегации RBP с накоплением в цитоплазме токсичных амилоидных агрегатов [3–5].

Дополнительным доказательством патогенности *hnRNP* при MSP является подтвержденный факт прямого взаимодействия *hnRNP A2B1* и *hnRNP A1* с TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43) через их С-концевые домены, богатые глицином, которые совместно опосредуют метаболизм РНК. Это приводит к изменению динамики сборки молекул РНК и ее метаболизма [6, 7].

Основным гистологическим признаком мутаций в генах *hnRNP A2B1* и *hnRNP A1* являются окаймленные вакуоли, особенно в атрофических волокнах, без признаков воспаления (в отличие от спорадических IBM). Окрашенные вакуоли содержат белковые агрегаты убиквитина, TDP-43 и маркера аутофагии p62, как и при других миопатиях с окаймленными вакуолями, включая спорадические IBM, миопатию GNE, дистальную миопатию Веландера и дистальную миопатию MATR3 [8].

Другие патологические признаки включают, помимо атрофированных, гипертрофированных мышечных волокон, увеличенные ядра и аномальное накопление убиквитилированных белков. Мышечные волокна иногда демонстрируют миофибриллярную дезорганизацию с большим скоплением Z-диска или белков промежуточных филаментов, таких как миотилин.

Несмотря на фенотипическую гетерогенность у больных с мультисистемной протеинопатией, встречаются

случаи с изолированным проявлением одной из нозологий (IBM, PDB или FTD).

Описаны случаи изолированной миопатии у пациентов с мутацией в гене *hnRNP A1*. Так, в 2015 г. R. Izumi и соавт. [9] наблюдали 4 пациентов из двух семей с мутацией *p.D314N*. Клиническая картина у пациентов из обеих семей была схожа. Трудности в ходьбе, особенно при подъеме по лестнице, они стали испытывать в среднем в возрасте 44 лет. Через 10 лет пациенты не могли уже самостоятельно передвигаться. Слабость в основном проявлялась в подвздошно-поясничной, четырехглавой мышцах бедра, подколенных сухожилиях, передней большеберцовой мышце и двуглавой мышце плеча. Сухожильные рефлексы были снижены. Уровень КФК был около 500 МЕ/л, ЩФ в пределах нормы. По данным рентгенографии поражение костной системы не было выявлено. Данные проведенной игольчатой ЭМГ обнаружили миопатический паттерн без спонтанной активности в пораженных мышцах. Проведение по двигательным и сенсорным нервам было нормальным.

Изолированный фенотип PDB у троих пациентов с мутацией в гене *hnRNP A2B1* с.929C > T описан в работе X. Qi и соавт. [10].

Приводим собственное клиническое наблюдение семьи с изолированной *hnRNP A2B1*-ассоциированной миопатией с тельцами включений.

Пробанд, пациентка А., 22 года, поступила в клинику с жалобами на слабость в нижних конечностях, больше в левой стопе, невозможность встать на пятки, слабость при вставании на носки, похудение ног.

Анамнез заболевания: первые симптомы появились у пациентки в подростковом возрасте в виде слабости мышц плечевого пояса справа, поворота лопатки вверх, слабости мышц задней поверхности бедра. Визуально стала замечать похудение ног. В возрасте 19 лет развилась слабость в левой стопе, пациентка стала испытывать затруднения при подъеме на носок левой ноги. С течением времени возникла слабость в правой стопе. К проблемам упора на носки присоединилась невозможность подъема на пятки.

В ходе неврологического осмотра у пациентки выявлялась двусторонняя слабость мимической мускулатуры. Имела место слабость и атрофия мышц в плечевом поясе справа, крыловидная лопатка справа, снижение силы до 3 баллов в мышцах руки и верхнего плечевого пояса, арефлексия с рук (рис. 1). Фиксировались атрофия и слабость мышц в проксимальных отделах левой ноги — снижение мышечной силы до 3 баллов. Также наблюдались атрофии и снижение силы до 3 баллов в передней группе мышц голени с обеих сторон, в связи с чем был невозможен подъем на пятки и отмечались затруднения при подъеме на носки (рис. 2). Коленные рефлексы отсутствовали, ахилловы рефлексы сохранены — D=S. Имела место характерная «миопатическая» походка.

Среди клинико-лабораторных показателей обращал на себя внимание повышенный уровень ЛДГ — 509 ЕД/л (N = 0–480 ЕД/л) и КФК — 643 ЕД/л (N = 0–145 ЕД/л). Общие анализы крови и мочи без патологии. При элек-



Рис. 1. Пробанд. Атрофия мышц плечевого пояса. Крыловидная лопатка справа



Рис. 2. Пробанд. Атрофия мышц проксимальных отделов левой ноги и передней группы мышц голени с обеих сторон

тронеЙромиографическом исследовании выявлялись признаки незначительного прогрессирующего первично-мышечного процесса. При ДНК-секвенировании по панели нервно-мышечных заболеваний были найдены 3 мутации в генах *hnRNPA2B1* (с.928C > T), *GYS2* (с.547C > T), *FASTKD2* (с.8821G > A). С помощью сервиса Mutation Taster выявленные мутации проанализированы на предмет их патогенности.

Ген *GYS2* кодирует печеночный изофермент гликогенсинтазу, которая катализирует конечную стадию синтеза гликогена. Мутация в данном гене способна вызывать болезнь накопления гликогена в печени 0 типа (GSD0A; 240600), которая характеризуется гипогликемией натощак, проявляющуюся в младенчестве или раннем детстве и сопровождающуюся высоким содержанием кетонов в крови и низкими концентрациями аланина и лактата. Хотя кормление снимает симптомы, оно часто приводит к постпрандиальной гипергликемии и гиперлактатемии [11].

Мутация в гене *FASTKD2* может вызывать дефицит митохондриального комплекса IV ядерного типа 1 (MC4DN1, 220110) и представляет собой метаболическое нарушение с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется в виде быстро прогрессирующей нейродегенерации с двигательными и когнитивными нарушениями, развивающимися в возрасте примерно от 5 до 18 мес. после нормального раннего развития. У больных наблюдаются гипотония, потеря способности сидеть или ходить, нарушение речи и пло-

хой зрительный контакт [12]. Также есть данные, что мутация в гене *FASTKD2* может быть причиной развития MELAS-синдрома [13].

Фенотипических проявлений, типичных для мутаций в генах *GYS2* и *FASTKD2*, мы у пациентки не наблюдали. Имеющиеся у пациентки нарушения были обусловлены исключительно миссенс-мутацией с.928C > T, p.Pro310Ser в локусе NM_031243.2 гена *hnRNPA2B1*, находящегося в 7p15.2 в гетерозиготном состоянии (OMIM 600124).

Учитывая характерную клиническую картину характерного мышечного поражения, данных лабораторно-инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Мультисистемная протеинопатия 2-го типа. Изолированная *hnRNPA2B1*-ассоциированная миопатия с тельцами включений».

При анализе родословной выявлено, что сходные симптомы отмечались в четырех поколениях (рис. 3). Выяснилось, что данная мутация носит аутосомно-доминантный характер наследования. К сожалению, полной информации о фенотипе у всех родственников в I–II поколениях не получено.

Были осмотрены отец и брат пробанда.

Отец, 50 лет. Работает водителем. Служил в армии. Каких-либо ограничений физической активности, по его собственным словам, не испытывал.

При осмотре обращали на себя внимание атрофия мышц плечевого пояса, крыловидные лопатки, справа более выраженная (рис. 4). Поднятие вытянутых вперед рук выше горизонтального уровня было невозможно,

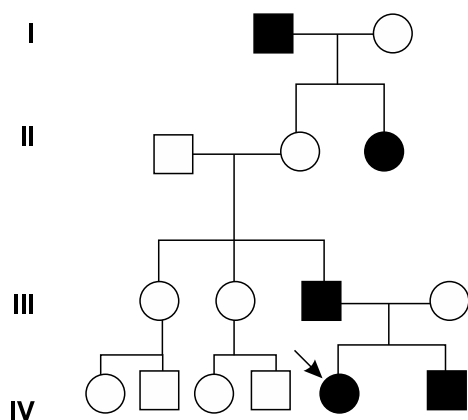


Рис. 3. Родословная пациентки А.

а поднятие вверх через стороны выполнялось по инерции с использованием вспомогательных мышц. При дыхании отмечалось некоторое ограничение экскурсии грудной клетки. Двигательных нарушений в ногах и изменения походки не наблюдалось.

Брат, 26 лет. В подростковом возрасте занимался плаванием, служил в армии, посещал тренажерный зал. Работает в шиномонтажном сервисе.

Считает себя больным с 20 лет, когда появились слабость мышц плечевого пояса, чувство «выпираания» правой лопатки, не мог без фиксации лопатки поднимать тяжести. Испытывает трудности с набором массы тела, несмотря на высококалорийное питание.

При осмотре выявлялись слабость мимической мускулатуры, крыловидные лопатки, больше выражена справа, асимметрия в плечевом поясе за счет перемещения правой лопатки вверх. Имели место атрофии дельтовидной, трапециевидной, грудной, передней зубчатой, ромбовидной мышц с обеих сторон, также больше выраженные справа (рис. 5). Изменений в мышцах ног и нарушения походки зафиксировано не было.

В данном клиническом наблюдении у троих обследованных пациентов наблюдалась фенотипически различная картина изолированной hnRNP2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений. Помимо наличия общих клинических признаков, таких как крыловидные лопатки, асимметрично выраженная слабость мышц плечевого пояса, в IV поколении у сестры и брата определялась двусторонняя недостаточность мимической мускулатуры, а у пробанда были выявлены и такие симптомы, как мышечная слабость и арефлексия в ногах.

Таким образом, клинические проявления изолированной миопатии с тельцами включений и степень выраженности мышечных нарушений могут значительно отличаться даже у членов одной семьи, что затрудняет выявление наследственного характера заболевания. Миопатический синдром часто служит причиной обращения к неврологу, а не к генетику. В связи с этим необходимо повышать информированность врачей-неврологов, а также врачей общей практики о вариантах клинических проявлений описанного заболевания.



Рис. 4. Отец пробанда. Крыловидные лопатки с обеих сторон, справа — более выраженная



Рис. 5. Брат пробанда. Атрофия мышц плечевого пояса с обеих сторон, больше выраженная справа. Крыловидная лопатка справа

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watts G.D., Wymer J., Kovach M.J. et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.* 2004;36(4):377–81. DOI: 10.1038/ng1332
2. Kim H.J., Kim N.C., Wang Y.D., Scarborough E.A., Moore J., Diaz Z., MacLea K.S., Freibaum B., Li S., Molliex A., Kanagaraj A.P., Carter R., Boylan K.B., Wojtas A.M., Rademakers R., Pinkus J.L., Greenberg S.A., Trojanowski J.Q., Traynor B.J., Smith B.N., Topp S., Gkazi A.S., Miller J., Shaw C.E., Kottlors M., Kirschner J., Pestronk A., Li Y.R., Ford A.F., Gitler A.D., Benatar M., King O.D., Kimonis V.E., Ross E.D., Wehl C.C., Shorter J., Taylor J.P. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013;495(7442):467–73. DOI: 10.1038/nature11922
3. Baradaran-Heravi Y., Van Broeckhoven C., van der Zee J. Stress granule mediated protein aggregation and underlying gene defects in the FTD-ALS spectrum. *Neurobiol. Dis.* 2020;134:104639. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104639
4. Molliex A., Temirov J., Lee J., Coughlin M., Kanagaraj A.P., Kim H.J., Mittag T. and Taylor J.P. Phase Separation by Low Complexity Domains Promotes Stress Granule Assembly and Drives Pathological Fibrillization. *Cell.* 2015;163(1):123–33. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.015
5. Patel A., Lee H.O., Jawerth L., Maharana S., Jahnel M., Hein M.Y., Stoyanov S., Mahamid J., Saha S., Franzmann T.M., Pozniakovski A., Poser I., Maghelli N., Royer L., Weigert M., Myers E., Grill S., Drechsel D., A Hyman A., Alberti S. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell.* 2015;162(5):1066–77. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.047
6. Курушина О.В., Андрущенко Ф.А., Агаркова О.И., Дворецкая Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2017;1(61):16–26. [Kurushina O.V., Andryushchenko F.A., Agarkova O.I., Dvoretzskaya Y.A.. Modern approach to diagnostics and treatment of primary and secondary myopathies. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2017;1(61):16–26 (In Russian)]. URL: <http://vestnik.volgmed.ru/ru/>
7. Buratti E., Brindisi A., Giombi M., Tisminetzky S., Ayala Y.M., Baralle F.E. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. *J. Biol. Chem.* 2005;280(45):37572–84. DOI: 10.1074/jbc.M505557200
8. Broccolini A., Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(4):644–50. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2014.08.007
9. Izumi R., Warita H., Niihori T., Takahashi T., Tateyama M., Suzuki N., Nishiyama A., Shirota M., Funayama R., Nakayama K., Mitsuhashi S., Nishino I., Aoki Y., Aoki M. Isolated inclusion body myopathy caused by a multisystem proteinopathy-linked hnRNPA1 mutation. *Neurol. Genet.* 2015;1(3):e23. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000023
10. Qi X., Pang Q., Wang J., Zhao Z., Wang O., Xu L., Mao J., Jiang Y., Li M., Xing X., Yu W., Asan, Xia W. Familial Early-Onset Paget's Disease of Bone Associated with a Novel hnRNPA2B1 Mutation. *Calcif. Tissue Int.* 2017;101(2):159–169. DOI: 10.1007/s00223-017-0269-0.
11. Iijima H., Ago Y., Fujiki R., Takayanagi T., Kubota M. Novel GYS2 mutations in a Japanese patient with glycogen storage disease type 0a. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2021;26:100702. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100702.e
12. Ghezzi D., Saada A., D'Adamo P., Fernandez-Vizarra E., Gasparini P., Tiranti V., Elpeleg O., Zeviani M. FASTKD2 nonsense mutation in an infantile mitochondrial encephalomyopathy associated with cytochrome c oxidase deficiency. *American Journal of Human Genetics.* 2008;83(3):415–23. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.08.009
13. Yoo D.H., Choi Y.C., Nam D.E., Choi S.S., Kim J.W., Choi B.O., Chung K.W. Identification of FASTKD2 compound heterozygous mutations as the underlying cause of autosomal recessive MELAS-like syndrome. *Mitochondrion.* 2017;35:54–58. DOI: 10.1016/j.mito.2017.05.005

Поступила 29.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Исаев Фарид Исаевич (Isaev Farid I.) — ординатор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Антипенко Елена Альбертовна (Antipenko Elena A.) — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8972-9150>
Ерохина Маргарита Николаевна (Erokhina Margarita N.) — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0025-8848>
Паришина Елена Валерьевна (Parshina Elena V.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующая 2-м неврологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
Козлова Татьяна Юрьевна (Kozlova Tatiana Yu.) — врач-невролог, 2-е неврологическое отделение, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

История медицины

© КРАЙНЮКОВ П.Е., АБАШИН В.Г., 2023

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹

РУССКИЕ ВОЕННЫЕ ВРАЧИ В АБИССИНИИ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (РУДН), 117198, Москва, Россия

Представлены сведения об участии русского санитарного отряда Российского общества Красного Креста (РОКК) в Абиссинии во время Первой абиссинской войны в 1895–1896 гг. Приведены биографические сведения военных врачей отряда РОКК и первой русской дипломатической миссии в Эфиопии. Военные врачи проводили географические и этнографические исследования, изучали флору Эфиопии, почвы, особенности местного земледелия и орудия труда.

Ключевые слова: Абиссиния; Эфиопия; Итало-эфиопская война; военные врачи; Российское общество Красного Креста; госпиталь в Аддис-Абебе.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г. Русские военные врачи в Абиссинии. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5): 252–258. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-252-258>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: avg-56@list.ru

Krynyukov P.E.^{1,2}, Abashin V.G.¹

RUSSIAN MILITARY DOCTORS IN ABYSSINIA

¹Central military clinical hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, 117198, Moscow, Russia

The information about the participation of the Russian Red Cross Society sanitary detachment in Abyssinia during the First Abyssinian War in 1895–1896 is presented. Biographical information of military doctors of the Russian Red Cross Society detachment and the first Russian diplomatic mission in Ethiopia is given. Military doctors conducted geographical and ethnographic studies, studied the flora of Ethiopia, its soils, the features of local agriculture and tools.

Key words: Abyssinia; Ethiopia; Italo-Ethiopian War; military doctors; Russian Red Cross Society; hospital in Addis Ababa.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G. Russian military doctors in Abyssinia. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):252–258. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-252-258>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.12.2022

Последние годы XIX в. ознаменовались несколькими локальными войнами, имевшими существенное геополитическое и историческое значение. Всего в период 1890–1899 гг. произошло 23 вооруженных конфликта (войны, революции, национально-освободительные восстания и др.), затронувшие практически весь мир: Чили (1891), Венесуэла (1899–1902), Куба (1895–1898), Филиппины (1896–1898; 1899–1913), Сомали (1899–1920), Занзибар (1896) и др. Почти все они носили колониальный характер. Наиболее известными стали:

- Вторая англо-бурская война (1899–1902 гг.) — война Республики Трансвааль и Оранжевой Республики против Британской империи;
- Ихэтуаньское восстание («Боксерское восстание») в Китае в 1899–1901 гг.;

- завоевание Францией Чада (Центральноафриканская экспедиция 1899–1901 гг.).

Одним из редких случаев успешного вооруженного африканского сопротивления европейским колонизаторам стала Итало-эфиопская война, или Первая абиссинская война в 1895–1896 гг.

В 1889 г. обманом и насилием правительству Италии удалось заключить договор, закреплявший за ней значительную часть территории Абиссинии (Эфиопии) и фактически устанавливавший протекторат над ней. Абиссиния продолжала отстаивать свою независимость и в марте 1896 г. в сражении при г. Адуа (битва при Адве) итальянские войска потерпели поражение. Однако в этой войне и Эфиопия понесла большие потери (до 45 000 ранеными и убитыми).

Героическое сопротивление захватчикам вызвало в России горячее сочувствие. На одном из заседаний главного управления Российского общества Красного Креста (РОКК) было принято решение о создании санитарного отряда для работы в Абиссинии. К концу марта 1896 г. отряд первоначально был сформирован в составе 61 человека.

18.04.1896 г. 43 сотрудника сокращенного отряда (сестры милосердия были оставлены в России) во главе с одним из руководителей РОКК генерал-майором Николаем Константиновичем Шведовым морским путем прибыли в Джибути, административный центр колонии Французский берег Сомали на границе с Абиссинией на берегу Красного моря. В составе отряда были врачи, 5 студентов-медиков, 5 фельдшеров, 20 санитаров и агенты по снабжению [1].

Фото документов о деятельности отряда Н.К. Шведова обнаружить не удалось. Однако в материалах по экспедиции в Абиссинию капитана Давыдова и штабс-капитана Драгомирова (1899–1900) представлены снимки, соответствующие местности, времени и персоналиям того периода [2].

Через Сомалийскую пустыню отряд прошел от г. Джибути в г. Харар. В «абиссинский Париж» (г. Харар) он прибыл 14.05.1896 г. Через некоторое время часть отряда выдвинулась в древнюю столицу провинции Шоа г. Энтото, резиденцию Менелика II. С 1889 г. столицей Эфиопии стала Аддис-Абеба.



Джибути. Загрузка верблюдов нашего каравана



Общий вид, г. Харар (Харари, Харэр, Харрар)



Иллюстрация к статье «Абиссинско-италианская война 1895–1896 гг.». Военная энциклопедия Сытина. Том 1 (СПб., 1911–1915)

В Хараре было открыто отделение в составе 2 врачей, 2 помощников и 3 санитаров для оказания помощи больным и раненым из армии раса («голова»; один из высших титулов при царском дворе и в провинциях) Маконена, правителя Харрарийской области. Госпиталь проработал там почти 5 мес. [1].

Письмо раса Маконена Николаю II. 17 июля 1896 г.

«Его величеству царю царей Московии, царю польско-му, великому князю финляндскому.

...Сообщаю Вам, что раненых наших лечат люди Ваши, которые прибыли из России. Передаю Вам мою благодарность и выражение моей радости. Эфиопы никогда не забудут Вашей благосклонности. Пусть даст Вам бог долгие годы жизни и здоровье. Да будет уважение всему народу русскому на радость Эфиопии...».

АВПР¹. Ф. Политархив. Д. 2014. Л. 54. Подлинник на амхарском языке.

Д.Л. Глинский писал: «Наша амбулатория была почти исключительно слепая. Трахома и все прочие глазные болезни. Сюда со всего Харрара приходили смотреть на всех знакомых стариков, которые после десятка лет полной слепоты стали ходить без провожатых и в первый раз увидели своих внуков. Глазное отделение особенно много содействовало популяризации европейской врачебной науки в Харраре и в его области» [3].

В Энтото с 01.08.1896 г. был организован амбулаторный прием больных, а с 07.08.1896 г. — открыт госпиталь

¹ Архив внешней политики России.

РОКК на 10 коек (впоследствии — 30 коек). Он работал до 08.10.1896 г.

Медицинский персонал русского отряда РОКК

В ряде изданий представлены только фамилии медицинских работников. Их биографические данные практически не приводятся.

«В экспедиции Красного Креста 1896 г. приняли участие следующие лица: врачи Г.В. Бобин, Н.П. Бровцын, Л.Д. Глинский, Ф.Ф. Гольцингер, М.А. Перфильев, Б.А. Родзевич, К.А. Якса-Выковский, фармацевт А.П. Вильде; студенты-медики (ныне врачи) К.Н. Кречунеско, П.П. Миллер, Г.Г. Федоров, П.В. Щусев; классные фельдшера и кандидаты на классную должность — П.К. Кузнецов, С.Э. Сасон, П. Рошковский, В. Филиппов и Ф. Павлов» [4].

Медицинскую часть отряда, по некоторым данным, возглавил доктор Болеслав Адамович Родзевич.

Родзевич Болеслав-Ричард Адамович (08.02.1857–27.06.1915. Киев). Звание лекаря получил в 1880 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии (ИВМА). Действительный статский советник (1912). На 1897 г. — надворный советник. Младший врач 91-го пехотного Двинского полка. В командировке в составе Абиссинского (Эфиопия) санитарного отряда Российского общества Красного Креста (РОКК). Доктор медицины (05.05.1889)². На 01.02.1901 г. — младший врач С.-Петербургского местного арсенала. На 01.05.1908 г. — старший врач Житомирского военного лазарета. На 01.05.1914 г. — корпусной врач 14-го армейского корпуса (с 16.01.1911 г., Люблин) [5–8]. Участник Первой мировой войны. Управляющий медицинским отделом Юго-Западного фронта. Скончался — Киев, 27.06.1915 г. (газета «РС» 01.07.1915 г. №150).

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1892); Св. Анны 2-й степени («за особые труды и самоотверженную деятельность в составе Абиссинского санитарного отряда», ВПр. [Высочайший Приказ] 08.06.1897, Пестергоф); Св. Владимира 4-й степени (1906) [9].

В составе отряда работали военные врачи:

Бобин Григорий Васильевич, 29.10.1859 г.р. Звание лекаря получил в 1886 г. На 1900 г. — младший врач 45-го пехотного резервного батальона, Киев. На 1898 г. — надворный советник. Младший врач 148-го пехотного полка, Кронштадт. На 1906 г. — коллежский советник. Старший врач лейб-гвардии 2-го строевого батальона, Царское Село. На 1914–1916 гг. — коллежский советник. Старший врач лейб-гвардии кирасирского полка, Царское Село. Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1904); Св. Анны 2-й степени (1908) [5–9].

Бровцын Николай Петрович, 08.07.1865 г.р. Звание лекаря получил в 1890 г. На 1898 г. — коллежский



Общий вид русского госпиталя и домов докторов [2]



Справа налево: врачи Орлов, Лебединский, Бровцын и Ато Гано

В альбоме «1899–1900. Экспедиция в Абиссинию капитана Давыдова и штабс-капитана Драгомидова» ряд фотографий были подписаны: «Дом врача Драгомидова»; «Врач Драгомидов с ашкером верхом»; «Русский врач Орлов, Аддис-Абеба» и др. В отношении «врача Драгомидова» следует уточнить, что врач не может иметь воинское звание «штабс-капитан», а только гражданский чин. При этом в Русском медицинском списке на 1894–1901 гг. «лекарь Драгомидов» не указан. В отношении «врача Орлова» известно, что с миссией в Абиссинию был связан Орлов Аркадий Александрович (1868 г.р.), секретарь главы чрезвычайной миссии в Абиссинию П.М. Власова. На момент этой съемки ему 31 год. Наиболее вероятно, что на фотографиях альбома запечатлен Аркадий Александрович Орлов.

ассессор. Врач для командировок VI разряда окружного военно-медицинского управления, С.-Петербург. На 1901 г. — надворный советник. На 1909–1913 гг. — доктор медицины. Коллежский советник. Старший ординатор усиленного лазарета лейб-гвардии конного полка, С.-Петербург. Данных на 1914 г. нет [5–8].

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1899); Св. Анны 2-й степени (1902); Св. Владимира 4-й степени (1905) [9].

Гольцингер Фридрих Фридрихович, 1865 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. На 1898 г. — доктор медицины³. Сверхштатный врач лечебного Человеколюбивого общества, СПб. На 1906 г. — коллежский ассессор.

² Родзевич Б.А. «Восстановление промежности по лоскутному способу (Lawson Tait): Дис. на степ. д-ра мед. Болеслава Родзевича. Из Акушер.-гинекол. клиники проф. К.Ф. Славянского. Санкт-Петербург: Типо-лит. С.Ф. Яздовского и К°, 1889. [2], 40 с.: ил. (Серия диссертаций, допущенных к защите в Военно-медицинской академии в 1888–1889 учебном году; №65)».

³ Гольцингер Ф.Ф. Чувствующие пути в спинном мозгу: Эксперим. исслед.: Дис. на степ. д-ра мед. Ф.Ф. Гольцингера. Из Клин. лаб. проф. В.М. Бехтерева. Санкт-Петербург: типо-лит. инж. М.С. Персона, 1896:66 с.: ил. (Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской военно-медицинской академии в 1895–96 учебном году; №23).

Врач гимназии и реального училища Видемана, СПб. На 1914–1916 гг. — надворный советник. Ординатор городской Петропавловской больницы, СПб [5–8, 10].

Врач Глинский с инициалами «Л.Д.» в РМС отсутствует.

Глинский Давид Львович, 26.06.1857 г.р. Звание лекаря получил в 1882 г. Коллежский советник. На 1890 г. — младший врач военного лазарета, Елисаветград. На 1898 г. — доктор медицины. Старший врач 103-го пехотного полка, Гродно. На 1906 г. — статский советник. Начальник отделения Главного военно-медицинского управления, СПб. С 19.09.1910 г. — врач для поручений при главном военно-санитарном инспекторе. На 1914–1916 гг. — тайный советник. Совестьный член Военно-санитарного ученого комитета, СПб. [5–8, 10–12].

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1896); Св. Анны 2-й степени (1897); Св. Владимира 4-й степени (1909); Св. Владимира 3-й степени (1912) [9].

Врач Перфильев с инициалами «М.А.» в РМС отсутствует.

Перфильев Михаил Осипович (Иосифович) (1849–1906). Звание лекаря получил в 1890 г. Выпускник ИВМА⁴. Коллежский советник. Старший судовой врач 8-го флотского экипажа, СПб. На 1898 г. — младший делопроизводитель управления медицинского инспектора флота, СПб. На 1906 г. — статский советник [5, 6].

В «Русских медицинских списках» (1890–1916 гг.) отсутствуют сведения о лекаре К.А. Якса-Выковском. В документах РГВИА (Ф. 277. Д. 2946. Л. 314) указан Быковский Ксаверий [13].

Быковский Ксаверий-Мариан Антонович, 1868 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. На 1898 г. — младший сверхштатный врач полиции, СПб. На 1901 г. — вольноопределяющийся, СПб. На 1904 г. — коллежский ассессор. Сверхштатный ассистент Клинического института великой княгини Елены Павловны, СПб. На 1914 г. — доктор медицины. Статский советник [5, 6, 8, 10–12].

В составе отряда работали студенты-медики Императорской военно-медицинской академии.

Федоров Георгий Георгиевич, 1871 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. На 1901 г. — младший врач Восточно-Сибирского летучего артиллерийского парка, Хабаровск. На 1910 г. — коллежский ассессор. Железнодорожный санитарный врач, Пермь. На 1916 г. — надворный советник. Санитарный врач Восточно-Амурской железной дороги, ст. Пашково [7, 10, 12]. Во время Гражданской войны — в Добровольческой армии и Вооруженных силах Юга России (ВСЮР). В эмиграции.

«Федоров Георгий Георгиевич, р. 1871. Военно-медицинская академия 1897. Статский советник. В Вооруженных силах Юга России; с 19 янв. 1920 корпусной врач

Отдельного добровольческого корпуса. В русской армии в управлении главного военно-санитарного инспектора (в эвакуационной части) до эвакуации Крыма. Эвакуирован на транспорте "Ялта". В эмиграции, к маю 1921 член Общества русских врачей в Константинополе» [14].

Щусев Петр Викторович, 19.06.1871 г.р. Студентом выпускного курса в 1896 г. в составе санитарной экспедиции РОКК был командирован в Эфиопию. Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1897 г.

В 1897–1898 гг. П.В. Щусев пересек северную часть Эфиопского нагорья, посетил истоки Голубого Нила и озера Тана. Отсюда через г. Гондар, г. Аксум, г. Адуа прибыл в г. Массауа. В период путешествия по Сомали и Эфиопии провел ряд исследований флоры и географических точек. Собрал образцы почв, сведения о некоторых растениях, характере земледелия и земледельческих орудиях, дал детальное описание истоков Голубого Нила.

С 12.05.1903 г. — младший врач 2-го флотского экипажа. На 1906 г. — коллежский ассессор. Младший врач 31-го флотского экипажа, Севастополь. На 1910 г. — надворный советник. Младший врач лейб-гвардии Московского полка, СПб. На 1914–1916 гг. — коллежский советник. Младший врач лейб-гвардии 3-го стрелкового полка, Петроград [8, 10]. Участник Первой мировой войны. Старший врач дезинфекционного отряда Гвардейской стрелковой бригады. Производится за отличную усердную службу и труды, понесенные во время военных действий, в коллежские советники ВП 17.05.1915 г. «Развѣдчикъ» № 1284, 1915 г.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени (1897); Св. Анны 3-й степени (1899); светло-бронзовая медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 г.» (1901); ордена Св. Анны 2-й степени с мечами (1915); Св. Владимира 4-й степени (1915); Св. Станислава 2-й степени (1915); орден Благородной Бухары («Бухарская золотая звезда») 3-й степени (1902); орден Меджидие 3-й степени (Турция, 1905); абиссинский «Орден Звезды Эфиопии» 3-й степени (1897); абиссинский знак Красног Креста (1897) [15].

В эмиграции в США. Умер 14 июня 1934 г. в Нью-Йорке [14].

«...Ученик академика И. Павлова. Работал у него в лаборатории. В Первую мировую войну — военврач. Путешествовал с научными экспедициями: Центральная Азия, Туркестан (борьба с чумой). В Египте состоял при русском посольстве. Открыл новые притоки Нила. Одно время работал в Вашингтоне, в 1927 г. отправился на Аляску и участвовал в «рыбном деле». Много писал по научным вопросам в «Новом русском слове». Член Общества российских врачей Нью-Йорка. Умер полузабытым в возрасте 62 лет на "острове благополучия" (Вэллфер-Айленд). Похоронен 22 июня 1934 г. на кладбище Св. Михаила в Астории, Лонг-Айленд. Собирались деньги на его похороны. «Новое русское слово». Нью-Йорк, 1934, 22 июня, №7816. Авт. некр. Александр Веденков. «Новое русское слово». Нью-Йорк, 1935, 1 янв. № 8009» [16].

⁴ Перфильев М.О. (1849–1906). Скромные, добрые труженики русской земли. (Двадцатипятилетие деятельности врачей, окончивших курс в Медико-хирург. акад. в 1865 году. Сост. Н. Воронихин. 1890): [Рец. М. Перфильев. Санкт-Петербург]: тип. П.И. Шмидта, ценз. 1891:19.

Петр Викторович Щусев — брат знаменитого архитектора Алексея Викторовича Щусева (1873, Кишинев — 1949, Москва) и архитектора, члена-корреспондента академии архитектуры СССР, доктора технических наук Павла Викторовича Щусева (1880–1957).

Кречунеско Константин Николаевич (27.05.1873 — 14–15 мая 1905). Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. На 1901 г. — младший врач 17-го флотского экипажа, Кронштадт. Надворный советник.

Участник Русско-японской войны. Старший судовой врач броненосца «Наварин» Погиб в бою у острова Цусима 14–15 мая 1905 г.

Броненосец «Наварин» потоплен японскими миноносцами. Пострадало 703 человека, из них 700 погибло. С наступлением дня из воды были подобраны только три члена экипажа броненосца.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени (1897); Св. Анны 3-й степени с мечами (1902); абиссинский «Орден Звезды Эфиопии» 3-й степени («кавалер»; 1897); абиссинский знак Красного Креста (1897) [12].

Миллер Павел Петрович, 11.06.1871 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. Младший врач 53-го драгунского полка, Вроцлавск. На 1906 г. — надворный советник. На 26.06.1908 г. — старший врач 13-го уланского Владимирского полка. На 1914 г. — коллежский советник, Ново-Минск.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени (1897); орден Св. Анны 3-й степени (1906) [6–9].

Обязанности аптекарского работника выполнял Вильде Артур Петрович. Звание провизора получил в 1876 г. Данных на 1906 г. нет.

Санитарный отряд РОКК работал в Эфиопии с мая по ноябрь 1896 г. За время работы в Абиссинии русские врачи оказали медицинскую помощь 30 946 раненым и больным, посетили на дому 279 человек, 190 больных лечились в госпитале, было проведено 1143 операции, из них 191 в госпитале и 952 — амбулаторно [1].

Русские врачи медицинского отдела чрезвычайной миссии

Официально дипломатические отношения между Россией и Эфиопией были установлены уже в 1897 г.



Русский госпиталь

В феврале 1898 г. в Аддис-Абебу прибыла русская дипломатическая миссия во главе с действительным статским советником Петром Михайловичем Власовым.

В состав чрезвычайной миссии был включен медицинский отдел, в который вошли врачи Н.П. Бровцын и М.И. Лебединский, фармацевт Б.Г. Лукьянов и классные фельдшера П.К. Кузнецов и С.Э. Сасон.

Лебединский Михаил Иванович, 24.07.1862 г.р., Псков. Звание лекаря получил в 1887 г. Выпускник ИВМА. На 1898–1901 гг. — надворный советник. Младший врач лейб-гвардии Семеновского полка, СПб. В составе чрезвычайной российской миссии участвовал в экспедициях в Абиссинию в 1897–1900 гг. и 1902–1905 гг. Ординатор русского госпиталя в Аддис-Абебе. На 1904–1910 гг. — коллежский советник. Старший врач 198-го пехотного резервного полка, СПб. На 1910–1916 гг. — старший врач лейб-гвардии Павловского полка, СПб.

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1899); Св. Анны 2-й степени (1905); Св. Владимира 4-й степени (1908) [10].

По воспоминаниям начальника конвоя дипломатической миссии сотника П.Н. Краснова⁵, 11.12.1897 г. в ее состав был включен уже находившийся в Эфиопии доктор П.В. Щусев. Впоследствии П.Н. Краснов писал: «Имена генерал-майора Шведова, докторов Бровцына, Родзевича, Бобина, русских фельдшеров и санитаров долго будут жить в памяти абиссинцев» [17].

Санитарный отдел миссии расположился на западной окраине города, у подножья горного хребта Экка-Марьям на высоком склоне берега горной реки Кабаны, притока Акакэ. Ранее здесь был развернут отряд РОКК.

В начале марта 1898 г. в Аддис-Абебе открылся русский госпиталь. Он стал первым стационарным лечебным учреждением в стране.

«Для амбулатории негус (царский титул в Эфиопии) Менелик предоставил большую круглой формы абиссинскую палатку диаметром около шести метров; двумя перегородками из бумажной ткани (абужедди) палатка эта была разделена на три части: в средней производилась запись больных, выдача им очередных билетов и лекарств, а из боковых — в одной принимались больные, требовавшие хирургического лечения, а в другой с внутренними, венерическими, кожными, ушными и глазными болезнями. Под операционную также была дана императором Менеликом такого же типа палатка, но меньших размеров, около четырех метров в диаметре» [4].

Возможно, что сохранились фотографии строений этого временного русского госпиталя (1899–1900) [2].

В госпитале работали врачи Н.П. Бровцын и М.И. Лебединский.

В октябре 1898 г. приступили к постройке первого в Абиссинии госпиталя. Планировалось, что все постройки должны быть закончены в следующем году.

⁵ Петр Николаевич Краснов (10.09.1869, Санкт-Петербург — 16.01.1947, Москва) — русский генерал от кавалерии, атаман Всевеликого войска Донского, один из руководителей Белого движения на Юге России. Награжден «Орденом Звезды Эфиопии» 3-й степени («кавалер»).



Русский госпиталь. Операционная

В начале 1901 г. Н.П. Бровцына и М.И. Лебединского сменили вновь прибывшие врачи А.Н. Кориандер и А.Е. Корсунский и фельдшера — кандидаты на классную должность А.П. Нилов и А.А. Петухов.

Кориандер Александр-Георгий-Карл Вильгельмович (Васильевич), 03.03.1856 г.р. Звание лекаря получил в 1879 г. Доктор медицины. Коллежский советник. На 1901 г. — старший врач 8-го драгунского Смоленского Александра III полка (с 27.06.1900 г.), Александровский штаб. На 1904–1906 гг. — статский советник. Старший врач военного лазарета, Симферополь. Награды: орден Св. Анны 3-й степени (1893) [5–7].

Корсунский Арсений Ефимович, 08.03.1853 г.р. Звание лекаря получил в 1879 г. Доктор медицины. Коллежский советник. На 1898–1906 гг. — старший врач 41-го пехотного Селенгинского полка (с 08.07.1894 г.), Дубно. На 1910 г. — старший врач военного лазарета, Чита. Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени (1885); Св. Анны 3-й степени (1893); Св. Станислава 2-й степени (1896); Св. Анны 2-й степени (1902) [5–7].

В 1903 г., при открытии в Аддис-Абебе постоянной дипломатической миссии действительного статского советника К.Н. Лишина, на работу в госпиталь вновь прибыли врачи Н.П. Бровцын и М.И. Лебединский, а также фармацевт Б.Г. Лукьянов и классный фельдшер С.Э. Сасон. Из находившихся ранее в госпитале остался классный фельдшер А.А. Петухов.

В 1905 г. в Аддис-Абебу прибыли новые сотрудники медицинского отдела постоянного состава миссии: врач министерства иностранных дел Б.В. Владыкин и фармацевт Б.Э. Бушман.

Владыкин Борис Васильевич, 1866 г.р. Звание лекаря получил в 1888 г. На 1894–1904 гг. — сверхштатный врач Свято-Троицкой общины сестер милосердия, СПб. На 1906 г. — доктор медицины. Коллежский советник. Врач миссии в Абиссинии. На 1914–1916 гг. — статский советник. Ординатор городской Петропавловской больницы, СПб. На 1925 г. — главный врач больницы ГИМЗ («Государственный институт медицинских знаний» — 2 ЛМИ; больница им. И.И. Мечникова), Ленинград.

Бушман Бернгард Эрнестович. Звание провизора получил в 1904 г. Работал в Полтаве.

Русский госпиталь в Аддис-Абебе проработал 8 лет. По итогам его работы медицинские работники были на-

граждены правительственными орденами и медалями, а улица в Аддис-Абебе, на которой находился госпиталь, была названа улицей Русских врачей.

Русские военные врачи, первоначально направленные в Эфиопию для помощи раненым и больным в период Итало-эфиопской войны, способствовали развитию русско-эфиопских дипломатических отношений.

Организованные ими амбулатории и госпитали стали первыми в Эфиопии медицинскими учреждениями. Русские врачи организовали медицинское обучение местных кадров как на основе этих госпиталей, так и в России, написали первые учебники и медицинские рекомендации. Они заложили основы организации национального Общества Красного Креста, признанного Международным комитетом в 1935 г.

Письмо Менелика II начальнику санитарного отряда Российского общества Красного Креста Н.К. Шведову. 22 октября 1896 г.

«О друг наш генерал!

От моего имени и от имени моего войска выражаю горячую благодарность Вам и всем врачам с их помощниками, всем тем, кто прибыл от Русского общества Красного Креста и кто проявил много умения и удивительную настойчивость в излечении наших раненых и больных. Да благословит Вас бог!

Мы очень благодарим Вас за то, что Вы позаботились направить в нашу страну от общества Красного Креста полное оборудование и необходимые медикаменты. Сейчас над бывшим лагерем общества Красного Креста, где ранее развевался флаг русского государства, вновь поднят эфиопский флаг. Вы неотделимы от нас, мы запечатали вас в своих сердцах. Теперь, прощаясь с нами, вы возвращаетесь в вашу любимую страну. Пусть же останутся здесь любимые нами люди, которые хотят закончить свое замечательное дело по излечению наших больных. Это следующие лица: доктор Болеслав Родзевич и его помощники Георгий Федоров и Петр Щусев, Сергей Сасон, переводчик Илья Шойский и обслуживающий больных Михаил Кодзоев...».

АВПр. Ф. Политархив. Д. 2014. Л. 69, об. Подлинник на амхарском языке.

Русские врачи об Абиссинии

Бровцын Н.П. Материалы для антропологии Эфиопии: Абиссинцы провинции Шоа: Дис. на степень д-ра мед. Н.П. Бровцына, ст. ординатора Благовещ. офицер. отд. усиленного лазарета Л. Гв. конного полка. Санкт-Петербург: тип. В.Я. Мильштейна, 1909. 368 [39] с. (Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской военно-медицинской академии в 1908–1909 учебном году; №34).

Владыкин Б.В. К характеристике современного быта абиссинцев и их императора Менелика II: [Докл., чит. в Отд-нии этнографии Имп. Рус. геогр. о-ва, 23 марта 1907 г. врачом Рос.-имп. миссии в Абиссинии Б.В. Владыкиным]. С.-Петербург: тип. М.М. Стасюлевича, 1908:22. Отт. из «Изв. Имп. рус. геогр. о-ва», т. 43, 1907 г., с. 159–179.

Глинский Д.Л. Жизнь русского санитарного отряда в Харраре (из воспоминаний об Абиссинии). [Д. Глинский]. Гродна: Губ. тип., 1899:38.

Родзевич Б.А. Русский санитарный отряд в Абиссинии. ВМЖ. 1898, № 12. С. 1664–1718. Публикация не окончена.

Щусев П.В. Врачебные советы для абиссинцев. 1897.

Щусев П.В. Доклад о годичном пребывании в Абиссинии. Известия ИРГО. 1897. Т. XXXIII. Вып. 5. С. 449–452.

Щусев П.В. Из путешествия в Абиссинию [с отрядом Красного креста]: Сообщ. в заседании О-ва рус. врачей 24 апр. 1897 г. [Соч.] Студ. П.В. Щусева. [Санкт-Петербург]: тип. М.М. Стасюлевича, 1897. 12 с.

Щусев П.В. К истокам Голубого Нила. Африка. Иллюстрированный географический сборник: с 16 рисунками на отдельных листах и 46 рисунками в тексте / сост. преподавателями А. Крубером, С. Григорьевым, А. Барковым, С. Чефрановым. Москва, 1902 (2017). VI, [2], 512 с., 16 л. ил. с. 205–216.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское общество Красного Креста: исторический обзор деятельности. Санкт-Петербург: Лештуковская паровая скоропечатня П.О. Яблонского, 1902: 142 [5] с., [22] л. ил., портр. [The Russian Society of the Red Cross: a historical overview of its activities. St. Petersburg: Leshtukovskaya steam printing house P.O. Yablonskago, 1902: 142 [5] p., [22] l. ill., portr. (In Russian)].
2. 1899–1900. Экспедиция в Абиссинию капитана Давыдова и штабс-капитана Драгомирова. [1899–1900. Expedition to Abyssinia by Captain Davydov and Staff Captain Dragomirov. (In Russian)]. URL: <https://humus.livejournal.com/6719713.html>
3. Глинский Д.Л. Жизнь русского санитарного отряда в Харраре: (Из воспоминаний об Абиссинии). [Д. Глинский]. Гродна: Губ. тип., 1899:38. [Glinsky D.L. The life of the Russian sanitary detachment in Harar: (From memories of Abyssinia). [D. Glinsky]. Grodno: Gubernia type, 1899:38. (In Russian)].
4. Лебединский М.И. Первый госпиталь в Абиссинии (Из личных воспоминаний). *Исторический вестник*. 1912;11. [Lebedinsky M.I. The first hospital in Abyssinia (From personal memories). *Historical Bulletin*. 1912;11. (In Russian)].
5. Российский медицинский список... [Текст]: списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек. Петроград: Упр. гл. врачебного инспектора М-ва внутренних дел, на 1898 год: (по сведениям к 15 мая 1892 г.). 1898. [6], XII, 422, 192 с. [Russian medical list... [Text]: lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies. Petrograd: Upr. of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs, for 1898: (according to information by May 15, 1892). 1898. [6], XII, 422, 192 p. (In Russian)].
6. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург: Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, дантистов, фармацевтов и аптек, по сведениям на 25 марта Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург: Типография Министерства внутренних дел. 1906:828. разд. пар. [The Russian Medical List published by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Lists of doctors, veterinarians, dentists, dentists, pharmacists and pharmacies, as of March 25, the Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1906:828. section. pag. (In Russian)].
7. Российский медицинский список... [Текст]: списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек. Петроград: Упр. гл. врачебного инспектора М-ва внутренних дел, на 1910 г.: (по сведениям к 15 марта 1910 г.). 1910. XXVI, 517, 191, 155 с.: табл. [Russian medical list... [Text]: lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies. Petrograd: Upr. of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs, for 1910: (according to information by March 15, 1910). 1910. XXVI, 517, 191, 155 p.: Table. (In Russian)].
8. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора министерства внутренних дел на 1914 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек, по сведениям на 1 мая Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1914 год. С.-Петербург: Типография Министерства внутренних дел. 1914:1132. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1914. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies, as of May 1, the Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1914. St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1914:1132. (In Russian)].
9. Список гражданским чинам Военного ведомства первых шести классов по старшинству. Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург: Военная типография (в здании Главного штаба). 1913. XXXIX, 595 стр. [The list of civilian ranks of the Military Department of the first six classes by seniority. Compiled on January 1, 1913. Saint-Petersburg. Military printing house (in the building of the General Staff). 1913. XXXIX, 595 p. (In Russian)].
10. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916:1230. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916:1230. (In Russian)].
11. Российский медицинский список... [Текст]: списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек. Петроград: Упр. гл. врачебного инспектора М-ва внутренних дел, на 1890 год. 1890. [16], [482] с. разд. пар. [Russian medical list... [Text]: lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies. Petrograd: Upr. of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs, for 1890. 1890. [16], [482] S. sec. pag. (In Russian)].
12. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1901 год. По сведениям на 1 февраля 1901 г. С.-Петербург: Типография Министерства внутренних дел. 1901. 403, 79, 116 стр. [The Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1901. According to information on February 1, 1901, St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1901. 403, 79, 116 p. (In Russian)].
13. Цыпкин Г.В. Русские медики в Эфиопии. У истоков отношений двух стран. *Новая и новейшая история*. 2017;4:109–116. [Tsypkin G.V. Russian doctors in Ethiopia. At the origins of relations between the two countries. *New and modern History*. 2017;4:109–116. (In Russian)].
14. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. Волков С.В. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, (ПФ Красный пролетарий). 2002:671. [16] л. портр. [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War. Volkov S.V. St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, (Red Proletarian PF). 2002:671. [16] L. portr. (In Russian)].
15. Список личного состава судов флота, строевых и административных учреждений Морского ведомства. Издание Статистического отделения Главного морского штаба. Исправлено по 11 апреля 1916 года. Петроград. Типография Морского министерства, в Главном адмиралтействе. 1916. 1230 с. разд. пар. [List of personnel of fleet vessels, combatant and administrative institutions of the Maritime Department. Publication of the Statistical Department of the Main Naval Staff. Corrected to April 11, 1916. Petrograd. The printing office of the Maritime Ministry, in the Main Admiralty. 1916. 1230 p. section. parquet. (In Russian)].
16. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuva-kov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].

Поступила 15.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Крайнюков Павел Евгеньевич (Kryukov Pavel E.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Абашиш Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Юбилей

ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ ПОДЗОЛКОВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

5 апреля 2023 г. отметил свой юбилей известный ученый, замечательный клиницист, представитель лучших традиций Московской и Российской терапевтической школы профессор Валерий Иванович Подзолков.

В.И. Подзолков окончил с отличием Первый Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело» и последовательно занимал в этом вузе должности ассистента, доцента, профессора и заведующего кафедрой факультетской терапии, а также должности декана межвузовского медико-технического факультета по подготовке биоинженеров, начальника отдела клинической ординатуры и интернатуры, декана факультета дополнительного профессионального образования преподавателей, начальника Управления послевузовского и дополнительного профессионального образования Сеченовского Университета.

Профессор В.И. Подзолков ведущий специалист в области изучения патогенетических механизмов, диагностики и лечения артериальной гипертензии, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии.

В.И. Подзолков один из создателей в России нового научного направления — гендерной кардиологии, приоритетными являются работы по исследованию механизмов развития, особенностям и оптимизации лечения артериальной гипертензии у мужчин и женщин. В рамках президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии он создал и возглавляет рабочую группу по гендерной и возрастной гипертензиологии. Авторским коллективом под руководством Валерия Ивановича изучены гендерные особенности почечной гемодинамики, вегетативной регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной функции.

В.И. Подзолков внес весомый вклад в изучение гемодинамической эволюции артериальной гипертензии и процессов раннего сосудистого старения. Является одним из лидеров в изучении микроциркуляции, наряду с соавторами внедрил в изучение микрососудистого русла метод лазерной доплеровской флоуметрии, нашедший широкое применение в научных исследованиях, клинической и амбулаторной практике; предложил концепцию ведущей роли микроциркуляторных нарушений в генезе развития и прогрессирования поражения органов-мишеней при гипертонической болезни.

Круг научных интересов В.И. Подзолкова весьма многогранен. Им изучено поражение внутренних органов при хроническом алкоголизме, стадийность гемодинамических изменений с трансформацией гиперкинетического типа кровообращения в гипокинетический на поздних стадиях алкоголизма. Приоритетными были

работы с выявлением доклинической стадии сердечной недостаточности с применением дозированной физической нагрузки на велоэргометре. Изучаются новые маркеры, комплексные процессы полиорганного поражения при сердечной недостаточности и стратегия ведения больных с ее разными фенотипами. Научные работы по изучению эволюции течения фибрилляции предсердий и предложенные алгоритмы выбора стратегии и тактики лечения пациентов с аритмиями получили широкое признание и применение в клинической практике. Большое значение имеют работы по изучению хронической обструктивной болезни легких.

Профессором В.И. Подзолковым опубликовано более 755 научных и учебно-методических работ, 46 монографий, книг и клинических рекомендаций. Основные научные труды: монографии «Гипертоническая болезнь», «Микроциркуляция в кардиологии», «Артериальная гипертензия», «Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастзависимых заболеваний у женщин», «Патофизиология сердца и сосудов», «Медицина климактерия» и др. Под руководством В.И. Подзолкова подготовлено 35 кандидатов и докторов медицинских наук.

Валерий Иванович плодотворно руководит коллективом, ведущим активную педагогическую, методическую и научно-исследовательскую деятельность, уделяет большое внимание подготовке медицинских кадров, на кафедре ежегодно обучается более 25 клинических ординаторов и аспирантов. В 2022 г. под редакцией профессора В.И. Подзолкова был издан первый в нашей стране учебник «Факультетская терапия», большое число методических пособий, руководство «Внутренние болезни». Многие годы творчески работает со студентами-кружковцами: 16 работ (студенческих и молодых ученых) под руководством В.И. Подзолкова удостоены на национальных конкурсах медалей президиума РАМН, Минобрнауки и Минздрава РФ, 1 работа стала победителем на международном конкурсе студенческих работ в Норвегии в коллаборации с профессором Ingrid Os (Ullevål University). ЧНК кафедры постоянный призер университетской и межвузовских студенческих олимпиад по терапии, трижды завоеван главный приз — «Золотой стетоскоп».

В.И. Подзолков успешно сочетает научную и педагогическую деятельность с постоянной лечебной и консультативной работой в Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университета, почти полувековой врачебный опыт позволяет ему проводить обходы и клинические разборы диагностически сложных больных на высоком уровне, имеет ряд описаний рари-

тетных клинических случаев в ведущих отечественных и зарубежных журналах. В.И. Подзолков является одним из лучших лекторов, принимает участие в подготовке и повышении квалификации врачей во многих регионах страны и онлайн-ресурсах. Автор и эксперт национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии, метаболического синдрома, хронической сердечной недостаточности, кардиоренальных отношений и др. Большое внимание уделяет внедрению научно-образовательных программ для пациентов в электронном виде и в средствах массовой информации. Автор научно-популярных книг «Школа гипертоника», «Территория здоровья», «Высокое давление. Справочник пациента», «Как жить с высоким давлением. Советы профессора». Является научным редактором перевода всемирно известного руководства «ABC Hypertension» D.G. Garrett, G.Y. Lip.

В.И. Подзолков ведет большую административную и общественную деятельность, является членом центральной аттестационной комиссии по кардиологии Минздрава России. Состоит членом Европейского общества кардиологов (ESC), членом Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH), членом правления Российского кардиологического общества, вице-президентом и членом президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, членом правления Московского городского научного общества кардиологов, членом правления Московского городского научного общества терапевтов, академиком Российской академии медико-технических наук, академиком Российской академии проблем качества, членом редкол-

легий/редсоветов высокорейтинговых журналов «Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», заместителем главного редактора журнала «Системные гипертензии». Является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Валерий Иванович отмечен рядом наград, среди которых почетное звание заслуженный врач Российской Федерации, медаль в честь 850-летия Москвы, нагрудный знак «Отличник здравоохранения», он удостоен Национальной премии «Пурпурное сердце» в номинации «За личный вклад в развитие отечественной кардиологии», лауреат премии Российского научного медицинского общества по артериальной гипертензии в номинации «Мастерство», лауреат диплома имени академика В.В. Кованова ассоциации выпускников Сеченовского Университета. Имеет благодарности и грамоты Минздрава России и ректора Сеченовского Университета, дипломы Минобразования России и Минздрава России за тьюторство в студенческих научных работах.

Коллектив ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), сотрудники кафедры факультетской терапии № 2, редколлегия журнала «Клиническая медицина» сердечно поздравляют Валерия Ивановича с юбилеем и желают крепкого здоровья, быть вечно молодым и увлеченным, большого счастья и успехов во всех начинаниях, плодотворно воспитывать новые поколения врачей и ученых.