

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

ISSN: 2713-2552 (Print)  
ISSN: 2782-5671 (Online)

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:  
эндокринная патология в клинике внутренних болезней**

Гипотиреоз у долгожителей  
Болезнь Грейвса после  
тиреостатической терапии  
Влияние сахароснижающих  
препаратов на течение COVID-19  
Панкреатогенный сахарный диабет

*Также в номере:*  
Инфаркт миокарда при транспозиции  
внутренних органов  
Хронический простатит и мужское бесплодие  
Лимфаденопатия при остром бруцеллезе  
Интерстициальными заболеваниями лёгких:  
вопросы реабилитации

№4 ТОМ 4  
2023



портал  
CON-MED.RU



**ГЛАВНАЯ ТЕМА**

**Обзор**

Прогностические факторы, влияющие на частоту ремиссии болезни Грейвса после тиреостатической терапии  
Н.В. Дрогашевская, Е.А. Жилина, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Н.А. Петунина

6

**MAIN TOPIC**

**Review**

Predicting remission of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs  
N.V. Drogashevskaya, E.A. Zhilina, N.S. Martirosyan, M.E. Telnova, E.V. Goncharova, I.A. Kuzina, N.A. Petunina

6

**Оригинальная статья**

Гипотиреоз у долгожителей: благо или вред?  
С.В. Топлянская, Т.М. Колонтай, Т.А. Елисеева, О.И. Турна, О.Н. Вакулenco, Л.И. Бубман, М.А. Романова, К.А. Лыткина, Г.Г. Мелкоян, С.А. Рачина, Л.И. Дворецкий

13

**Original article**

Thyroid hormones in centenarians in coronary artery disease  
S.V. Topolyanskaya, T.M. Kolontai, T.A. Eliseeva, O.I. Turna, O.N. Vakulenko, L.I. Bubman, M.A. Romanova, K.A. Lytkina, G.G. Melkonyan, S.A. Ratchina, L.I. Dvoretzky

13

**Обзор**

Плейотропные эффекты ипраглифлозина  
Н.А. Петунина, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинин

20

**Review**

Pleiotropic effects of ipragliflozin  
N.A. Petunina, I.A. Kuzina, M.E. Telnova, E.V. Goncharova, N.S. Martirosyan, A.O. Shchetinina

20

**Обзор**

Влияние сахароснижающих препаратов на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа  
Я.А. Эль-Тарави, Э.С. Рассадина, В.С. Кузенкова, Т.С. Кокорина, А.И. Дзарасова, Э.Т. Рогава, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина

27

**Review**

Impact of hypoglycemic drugs on the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus  
Y.A. Ali El-Taravi, E.S. Rassadina, V.S. Kuzenkova, T.S. Kokorina, A.I. Dzarasova, E.T. Rogava, I.A. Kuzina, N.S. Martirosyan, N.A. Petunina

27

**Оригинальная статья**

Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения  
Г.А. Батрак

38

**Original article**

Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment  
G.A. Batrak

38

**Обзор**

Красота и уродство как эндокринная патология: взгляд через призму истории и искусства  
К.О. Самсонова

43

**Review**

Beauty and ugliness as endocrine pathology: a look through the prism of history and art  
K.O. Samsonova

43

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

**Обзор**

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии в реальной клинической практике: диуретики сквозь призму лекарственной безопасности  
Д.И. Трухан, Н.В. Багешева

49

**INTERNAL DISEASES**

**Review**

Rational pharmacotherapy of arterial hypertension in real clinical practice: diuretics through drug safety  
D.I. Trukhan, N.V. Bagisheva

49

**КАРДИОЛОГИЯ**

**Клинический случай**

Инфаркт миокарда у молодой женщины с транспозицией внутренних органов (клиническое наблюдение)  
Е.И. Харьков, Н.Ю. Цибульская, Е.А. Светлов, А.Ф. Харламова, Д.А. Черных

61

**CARDIOLOGY**

**Clinical Case**

Myocardial infarction in a young woman with internal transposition (clinical case)  
E.I. Harkov, N.Yu. Tsubulskaya, E.A. Svetlov, A.F. Kharlamova, D.A. Chernykh

61

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

**Оригинальная статья**

Легочная реабилитация у больных с интерстициальными заболеваниями легких  
Н.Н. Макарьянц, А.З. Ахмедова, Н.Г. Демьяненко

67

**PULMONOLOGY**

**Original article**

Pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease  
N.N. Maryants, A.Z. Akhmedova, N.G. Demyanenko

67

**Обзор**

Острые респираторные инфекции: влияние взаимодействия респираторных вирусов на течение и исходы заболевания  
С.В. Зайцева, О.В. Зайцева

73

**Review**

Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes  
S.V. Zaytseva, O.V. Zaytseva

73

**УРОЛОГИЯ, РЕПРОДУКТОЛОГИЯ**

**Обзор**

Персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии мужчинам, состоящим в бесплодном браке  
И.А. Корнеев

84

**UROLOGY, REPRODUCTION**

**Review**

A personalized approach to antioxidant therapy for treatment of men in infertile couples  
I.A. Korneyev

84

**Обзор**

Хронический простатит и мужское бесплодие  
Л.Е. Белый

91

**Review**

Chronic prostatitis and male infertility  
L.E. Belyi

91

**ДЕРМАТОЛОГИЯ**

**Клинический случай**

Склеродермоформная базалиома кожи у пожилой женщины  
Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко

96

**DERMATOLOGY**

**Clinical Case**

Sclerodermiform basal cell carcinoma in an elderly woman  
L.I. Glebova, E.V. Zadiunchenko

96

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

**Клинический случай**

Трудности дифференциальной диагностики лимфаденопатии при остром бруцеллезе (клинические случаи)  
Н.А. Терешкин, Т.Я. Чернобровкина, С.В. Бурова, А.А. Скрыбина

100

**INFECTIOUS**

**Clinical Case**

Difficulties of differential diagnosis of lymphadenopathy in acute brucellosis (clinical cases)  
N.A. Tereshkin, T.Ya. Chernobrovkina, S.V. Burova, A.A. Skryabina

100

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.**

Пациент с высокой температурой, сохраняющейся в течение месяца  
Л.И. Дворецкий

106

**CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING**

Patient with high grade fever that lasts a month  
L.I. Dvoretzky

106

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Дворецкий Леонид Иванович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

**Айнабекова Баян Алыкеновна,**

д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

**Трухан Дмитрий Иванович,**

д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

**Бордин Дмитрий Станиславович,**

д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

**Губергриц Наталья Борисовна,**

д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

**Пиманов Сергей Иванович,**

д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

**Плотникова Екатерина Юрьевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

**Рахметова Венера Саматовна,**

д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

**Самсонов Алексей Андреевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

### ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

**Ройтман Евгений Витальевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

### ГИНЕКОЛОГИЯ

**Габидуллина Рушанья Исмагиловна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

**Дубровина Светлана Олеговна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

**Зефирова Татьяна Петровна,**

д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

**Оразов Мекан Рахимбердыевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**Пестрикова Татьяна Юрьевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

### ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

**Дворянкова Евгения Викторовна,**

д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической  
фармакологии» РАН (Москва, Россия)

**Корсунская Ирина Марковна,**

д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

**Тамразова Ольга Борисовна,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Батырбеков Канат Умирзакович,**

канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»  
(Астана, Казахстан)

**Сивокосов Илья Владимирович,**

канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

### КАРДИОЛОГИЯ

**Ежов Марат Владиславович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

**Карпов Юрий Александрович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

**Остроумова Ольга Дмитриевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

**Сергиенко Игорь Владимирович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Духанин Александр Сергеевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Зырянов Сергей Кенсаринович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

**Акарачкова Елена Сергеевна,**

д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

**Замерград Максим Валерьевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

**Камчатнов Павел Рудольфович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Лихтерман Леонид Болеславович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»  
(Москва, Россия)

**Путилина Марина Викторовна,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Федорова Наталия Владимировна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**Рязанцев Сергей Валентинович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

**Свистушкин Валерий Михайлович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

### ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

**Аведисова Алла Сергеевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

**Медведев Владимир Эрнстович,**

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**Сиволап Юрий Павлович,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

**Зайцев Андрей Алексеевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

**Попова Елена Николаевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

**Синапальников Александр Игоревич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### УРОЛОГИЯ

**Аль-Шукри Адел Сальманович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

**Белый Лев Евгеньевич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

**Борисов Владимир Викторович,**

д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

**Раснер Павел Ильич,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Бирюкова Елена Валерьевна,**

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

**Батрак Галина Алексеевна,**

д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

**Галстян Гагик Радикович,**

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

**Петунина Нина Александровна,**

чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

# CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

**Leonid I. Dvoretzky,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Bayan A. Ainabekova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

**Dmitry I. Trukhan,**

D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Dmitriy S. Bordin,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Natalia B. Gubergits,**

D. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

**Sergei I. Pimanov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

**Ekaterina Yu. Plotnikova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

**Venera S. Rakhmetova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

**Aleksei A. Samsonov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

### GYNECOLOGY

**Rushanya I. Gabidullina,**

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Svetlana O. Dubrovina,**

D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

**Tatiana P. Zefirova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

**Mekan R. Orazov,**

D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Tatyana Yu. Pestrikova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

### HEMOSTASIOLOGY

**Evgenii V. Roitman,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

### DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

**Evgeniya V. Dvoryankova,**

D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

**Irina M. Korsunskaya,**

D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

**Olga B. Tamrazova,**

D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

### CARDIOLOGY

**Marat V. Ezhov,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

**Yurii A. Karpov,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

**Olga D. Ostroumova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Igor V. Sergienko,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

### CLINICAL INVESTIGATIONS

**Kanat Batyrbekov,**

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

**Ilya V. Sivokozov,**

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhanin,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Sergei K. Zyryanov,**

D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

**Elena S. Akarachkova,**

D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

**Natalia V. Fedorova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Pavel R. Kamchatnov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Leonid B. Likhтерman,**

D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

**Marina V. Putilina,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Maksim V. Zamergrad,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### OTORHINOLARYNGOLOGY

**Sergei V. Ryazancev,**

D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

**Valerii M. Svistushkin,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

**Alla S. Avedisova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

**Vladimir E. Medvedev,**

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Yury P. Sivolap,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### PULMONOLOGY

**Elena N. Popova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Aleksandr I. Sinopal'nikov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Andrei A. Zaycev,**

D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

### UROLOGY

**Adel S. Al-Shukri,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

**Lev E. Belyi,**

D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

**Vladimir V. Borisov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

**Pavel I. Rasner,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

### ENDOCRINOLOGY

**Galina A. Batrak,**

D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

**Elena V. Biryukova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Gagik R. Galstyan,**

D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

**Nina A. Petunina,**

D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



# Прогностические факторы, влияющие на частоту ремиссии болезни Грейвса после тиреостатической терапии

Н.В. Дрогашевская, Е.А. Жилина, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Н.А. Петунина ✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉ [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

## Аннотация

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – одно из наиболее распространенных заболеваний ЩЖ и одна из основных причин развития тиреотоксикоза в регионах с нормальным йодным обеспечением. На сегодняшний день возможны варианты лечения данного заболевания, каждый из которых сопряжен с определенными рисками развития осложнений. Основной задачей врача является выбор наиболее оптимального метода для достижения стойкой ремиссии. В связи с этим большое внимание уделяется изучению предикторов ремиссии, особенно после лечения анти tireоидными средствами, ввиду их распространенного использования в качестве начальной терапии. Настоящая статья посвящена рассмотрению данных факторов достижения ремиссии на фоне тиреостатической терапии.

**Ключевые слова:** Болезнь Грейвса, лечение болезни Грейвса, факторы ремиссии.

**Для цитирования:** Дрогашевская Н.В., Жилина Е.А., Мартиросян Н.С. и др. Прогностические факторы, влияющие на частоту ремиссии болезни Грейвса после тиреостатической терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

## Predicting remission of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs

Natalya V. Drogashevskaya, Ekaterina A. Zhilina, Narine S. Martirosyan, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Nina A. Petunina ✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
✉ [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

## Abstract

Graves' disease (GD) is among the most prevalent organ-specific diseases and is one of the most common causes of hyperthyroidism in regions with normal iodine supply. Current therapeutic strategies for the treatment of patients with GD include antithyroid drugs (ATD), thyroid ablation with radioiodine and surgery, which of them is associated with certain risks of complications. The main task of the doctor is to choose the most optimal method to achieve stable remission. In this regard, much attention is paid to the study of predictors of remission, especially after antithyroid drug treatment due to their widespread use as initial therapy. This article is devoted to the consideration of prognostic factors for Graves' disease remission after antithyroid drug treatment.

**Key words:** Graves' disease, Graves' disease treatment, antithyroid agents, prognostic factors.

**For citation:** Drogashevskaya N.V., Zhilina E.A., Martirosyan N.S. et al. Predicting remission of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

## Введение

Стратегия лечения болезни Грейвса (БГ) требует комплексной оценки состояния пациента, факторов риска рецидива и сопутствующей патологии. На сегодняшний день возможны три варианта терапии: прием анти tireоидных средств, деструкция щитовидной железы (ЩЖ) путем радиойодтерапии (РЙТ) или хирургический – полное удаление ЩЖ. Любой из вариантов лечения связан с определенными ограничениями и рисками развития осложнений. Традиционно в качестве терапии 1-й линии в Российской Федерации используется медикаментозная терапия ввиду своей безопасности, доступности и удобства контроля течения болезни. Целью написания данной статьи является оценка факторов, влияющих на длительность ремиссии на фоне консервативной терапии тиреостатическими препаратами.

БГ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), сопровождающееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстра tireоидной патологией. Заболевание встречается у лиц различного возраста, в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин [1]. Классическим проявлением заболевания считается специфическая триада симптомов: зоб (увеличение объема ЩЖ более 18 мл у женщин и 23 мл у мужчин), тахикардия и экзофтальм. Однако нередко БГ протекает на фоне нормального объема ЩЖ. Основными экстра tireоидными проявлениями системного аутоиммунного процесса к рецептору ТТГ являются эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия. Циркулирующие стимулирующие АТ-рТТГ, связываясь

с рТТГ, усиливают выработку внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что приводит к гиперплазии ЩЖ и нерегулируемой гиперпродукции и гиперсекреции тиреоидных гормонов. В настоящее время БГ относится к заболеваниям, имеющим хорошо изученную генетическую основу. Близнецовые исследования показали, что 80% восприимчивости к БГ является генетической [2]. Установлено, что БГ ассоциирована с гаплотипами HLA-DR3 и HLA-DR4 [3]. Полиморфизм генов CTLA-4, контролирующих Т-клеточную инактивацию, гена RPTN22, который кодирует тирозин-фосфатазу, и гена IL2RA, кодирующего рецептор активации интерлейкина-2 также ассоциированы с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний, в том числе БГ [4]. Факторы окружающей среды, такие как курение, стресс, беременность, также предрасполагают к манифестации БГ [5].

Диагностика БГ основывается на подтверждении синдрома тиреотоксикоза и аутоиммунной этиологии гипертиреоза. Уровень ТТГ в сыворотке как самостоятельный тест превосходит по чувствительности и специфичности все остальные и может быть рекомендован пациентам при подозрении на тиреотоксикоз [6]. Для подтверждения и оценки степени тяжести синдрома тиреотоксикоза следует также определить уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови – св. Т4 и св. Т3 [7]. Специфическим диагностическим маркером БГ при дифференциальной диагностике синдрома тиреотоксикоза является положительный уровень АТ-рТТГ [8]. Антитела к рТТГ рассматриваются не только как диагностический, но и прогностический маркер течения БГ.

На сегодняшний день выделяют три функциональных типа АТ-рТТГ:

1. Стимулирующие антитела, которые подобно ТТГ, связываются с тиреоидными клетками и стимулируют их.
2. Блокирующие антитела – блокируют стимуляцию тиреоцитов ЩЖ и могут приводить к гипотиреозу.
3. Нейтральные антитела, которые могут активировать сигнальные пути, отличные от циклического аденозинмонофосфата, и индуцировать апоптоз тиреоцитов.

При БГ вырабатываются все типы антител, считается что их соотношение может меняться, приводя к смене функциональной активности ЩЖ. Большинство иммунометрических исследований в настоящее время выявляют факт наличия или отсутствия АТ-рТТГ, а также их концентрацию в сыворотке, но не позволяют оценить их биологическую активность [9]. Метаанализ 21 исследования показал, что диагностическая чувствительность и специфичность определения ТВИ (англ. TSH-binding inhibitory immunoglobulins – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ) методами II и III поколения составляют соответственно 97% и 98% [10]. В противоположность этому, биологические исследования, базирующиеся на клеточных технологиях, позволяют отличить стимулирующие (TSAb) и блоки-

рующие антитела к ЩЖ. Однако данный биологический метод дорог, трудоемок и не применяется в рутинной клинической практике [11].

Подходы к использованию различных методов диагностики БГ варьируют в разных странах. Помимо оценки функции ЩЖ и АТ-рТТГ, большинство клиницистов предлагают проводить ультразвуковое исследование ЩЖ и, несколько реже, скintiграфию ЩЖ. Крайне редко возникает необходимость в проведении компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или позитронно-эмиссионной КТ (ПЭТ-КТ). Проведение КТ/МРТ рекомендуется для исключения компрессии трахеи и пищевода при зобе большого размера и соответствующих симптомах [12]. Ультразвуковое исследование является информативным, неинвазивным и удобным методом исследования, которое может быть выполнено уже при первичном обследовании пациента. Оно позволяет дополнить диагностическую информацию, выявить узловые образования и не несет лучевой нагрузки [12]. Ультразвуковая картина ЩЖ при БГ характеризуется сниженной эхогенностью, однородной эхоструктурой. С целью оценки кровоснабжения ЩЖ проводится цветное доплеровское картирование, при БГ отмечается выраженное усиление [13]. До назначения тиреостатиков при доплерографии для БГ в типичном случае характерен пульсирующий паттерн, который называют «пылающей ЩЖ» (“thyroid inferno”): множественные мелкие участки усиления интратиреоидного кровотока диффузно распределены в ЩЖ [14].

Характерной ультразвуковой картины в сочетании с повышенным уровнем АТ-рТТГ при типичной клинической и лабораторной картине вполне достаточно для постановки диагноза БГ, и необходимость в проведении скintiграфии ЩЖ в этих случаях обычно отсутствует. Скintiграфия ЩЖ может быть рекомендована в сомнительных ситуациях, при наличии многоузловой зоба для исключения функциональной автономии и перед проведением РЙТ.

Выбор стратегии лечения БГ требует комплексной оценки состояния пациента, факторов риска рецидива и сопутствующей патологии. На сегодняшний день возможны три варианта терапии: прием анти тиреоидных средств, деструкция ЩЖ путем РЙТ или хирургический – полное удаление ЩЖ. Любой из вариантов лечения связан с определенными ограничениями и рисками развития осложнений. В РФ традиционно терапией 1-й линией в большинстве случаев является консервативная терапия анти тиреоидными препаратами (тиамазол, пропилтиоурацил). Согласно данным Американской тиреоидологической ассоциации, в США врачи предпочитают в качестве 1-й линии терапии выбирать РЙТ, однако эта тенденция постепенно меняется в пользу назначения анти тиреоидных препаратов [15]. Так, по данным недавнего общенационального популяционного исследования J. Brito и соавт., было показано, что большинство американских врачей предпочитают назначение анти тиреоидных препаратов в качестве 1-й

линии терапии БГ [16]. В Европе, Азии и Латинской Америке ситуация аналогичная [17]. Медикаментозная терапия в большинстве случаев позволяет быстро достичь и поддерживать эутиреоз, избегая рисков, связанных с радикальным лечением. В регионах с йодным дефицитом шансы длительной ремиссии БГ после консервативной терапии достигают 50% [17]. Однако консервативная терапия предполагает длительный (около 12–18 мес и более) прием тиреостатических препаратов, риск таких потенциально угрожающих побочных эффектов, как агранулоцитоз и печеночная недостаточность. Важно отметить, что перед началом терапии тиреостатиками целесообразно оценить вероятность наступления ремиссии после прекращения приема, так как в случае низкой вероятности необходимо рассматривать терапию радиоактивным йодом или тиреоидэктомией в качестве метода выбора.

На сегодняшний день уже предприняты попытки прогнозирования исходов БГ после консервативной терапии. Так, была разработана и предложена шкала прогнозирования рецидива БГ GREAT (Graves' Recurrent Events After Therapy) после 18-месячного курса приема анти tireоидных препаратов [18]. В ней учитываются четыре независимых фактора риска, которые легко могут быть оценены на момент манифестации БГ: возраст (<40 лет – 1 балл, ≥40 лет – 0 баллов), уровень Т4 (<3,1 нг/дл – 0 баллов, ≥3,1 нг/дл – 1 балл), размер зоба (0–1 ст. по ВОЗ – 0 баллов, 2 ст. по ВОЗ – 2 балла), уровень антител к рецептору ТТГ (<6 мЕд/л – 0 баллов, 6–19,9 мЕд/л – 1 балл, >19,9 мЕд/л – 2 балла). GREAT I соответствует 0–1 балла и риск рецидива 33,8%, GREAT II – 2–3 балла и риск рецидива – 59,4%, GREAT III – 4–6 баллов и риск рецидива – 73,6%. Предложена также дополненная шкала GREAT+, учитывающая также генетические маркеры.

В данной статье мы рассмотрим факторы, влияющие на частоту ремиссии БГ после приема анти tireоидных препаратов.

### Объем щитовидной железы

Большой объем ЩЖ является фактором риска тяжелого течения БГ и связан с более высокой частотой рецидива заболевания [19]. В систематический обзор Н. Shi и соавт. включались пациенты с впервые диагностированной БГ в возрасте старше 16 лет и пациенты, которым проводилось лечение анти tireоидными препаратами, последующее наблюдение за ними после отмены препаратов проводилось в течение не менее 12 мес. Всего в этот метаанализ были включены 20 исследований и 3242 пациента, при этом у 1681 пациента возник рецидив (51,9%) в течение периода наблюдения. Анализ факторов риска показал, что больший объем ЩЖ (RMD, 4,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68–7,08) связан с более высокой частотой рецидивов БГ [18]. В шведском исследовании Е. Mohlin и соавт. при наблюдении за 219 пациентами с БГ, получавших терапию тиреостатиками в течение не менее 6 мес, было выявлено, что пациенты с зобом имеют значи-

тельно меньшую частоту ремиссии (50%) в сравнении с пациентами с нормальным объемом ЩЖ [20]. В систематическом обзоре Т. Struja и соавт. был проведен анализ исследований случай–контроль, контролируемых и рандомизированно-контролируемых исследований о факторах риска рецидива после прекращения анти tireоидной терапии. Первичной конечной точкой был рецидив заболевания до последующего наблюдения. Всего были включены 54 исследования с общим числом участников 7595. Было показано, что большой объем и размер ЩЖ наряду с высокими уровнями св. Т4, св. Т3 и антител к рецептору ТТГ ассоциированы с большим риском рецидива заболевания [21]. В исследовании Р. Vitti и соавт. также продемонстрировано, что частота рецидивов после анти tireоидной терапии зависит от размера зоба. В исследование вошли 306 пациентов с БГ, принимавших тиреостатики, у 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л). Ремиссия чаще наблюдалась у пациентов с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) и меньшим объемом ЩЖ (<40 мл), чем у пациентов с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и большим объемом ЩЖ (>40 мл) – в 43,3 и 9% случаев соответственно. В группе больных старше 40 лет, с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) и объемом ЩЖ <40 мл частота ремиссии достигала 80% [22].

### Тяжесть тиреотоксикоза (уровни Т3 и Т4)

Пациенты с более высокими уровнями Т3 в сыворотке крови и соотношением св. Т3/св. Т4 имеют относительно более высокий риск рецидива заболевания, чаще требуется более высокая начальная доза тиреостатиков и более длительная продолжительность лечения [23]. В систематическом обзоре Н. Shi и соавт. также показано, что помимо большого объема ЩЖ, более высокий уровень свободного трийодтиронина (RMD 5,09; 95% ДИ 4,42–5,77) и более высокий уровень свободного тироксина (RMD 4,21; 95% ДИ 0,54–7,89) также были связаны с более высокой частотой рецидивов БГ [18].

### Длительность тиреостатической терапии

Оптимальными сроками медикаментозной терапии при БГ считаются 12–18 мес. Однако в последние годы был проведен ряд исследований, оценивавших влияние более длительной непрерывной терапии анти tireоидными средствами на риск ремиссии.

Согласно данным систематического обзора F. Azizi и соавт., длительная терапия анти tireоидными препаратами (>24 мес) в низких дозах безопасна и может использоваться в качестве альтернативного лечения БГ. Был проведен обзор исследований в Medline и Кокрановской библиотеке, содержащих данные о длительном (>24 мес) лечении анти tireоидными препаратами, опубликованных в период с 1950 по май 2016 г. Из 587 статей 6 соответствовали критериям включения. При

продолжительном лечении тиреостатиками ремиссия была достигнута в 57% случаев (95% ДИ 45–68%), показатель, который был выше у взрослых, по сравнению с несовершеннолетними (61% против 53%). Частота осложнений составила 19,1% (ДИ 9,6–30,9%), из которых только 1,5% были серьезными. За каждый дополнительный год тиреостатической терапии частота ремиссий увеличивалась на 16% (ДИ 10–27%) [24].

Важно отметить, что была показана безопасность такой длительной терапии в большом ретроспективном исследовании Н. Nakamura и соавт. и систематическом обзоре F. Azizi и соавт. Побочные эффекты антитиреоидной терапии, особенно тиамазола, обычно возникают в течение первых 3 мес лечения и редко в более поздний период терапии. Следовательно, пациенты, не имеющие побочных эффектов во время стандартного курса терапии, меньше подвержены развитию нежелательных эффектов при длительном поддерживающем лечении низкими дозами тиреостатиков [25, 26].

Самая высокая частота ремиссии наблюдалась именно после длительной антитиреоидной терапии (5 лет), что подтверждается в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, где 5-летняя непрерывная терапия тиамазолом сопровождалась ремиссией в 84% случаев до 4 лет после отмены препарата [26]. В другом исследовании F. Azizi и соавт. сравнивалась функция ЩЖ у пациентов, которые прекратили лечение тиамазолом через 12,8 года терапии, по сравнению с теми, кто продолжал прием препаратов в течение 24 лет. У пациентов, принимавших терапию в течение 24 лет, эутиреоз сохранялся у всех пациентов, а средняя суточная доза тиамазола постепенно снижалась до 2,5 мг [28]. Результаты рандомизированного проспективного контролируемого исследования Hindawi и соавт. также показали, что прием низких доз тиамазола (2,5–5,0 мг в день) дольше рекомендуемого 18-месячного лечения давало преимущество в поддержании эутиреоидного статуса. Благоприятный эффект в профилактике рецидивов БГ был подтвержден результатом многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса у 173 пациентов. Продолжение низкодозной терапии тиамазолом было независимым фактором, ассоциированным со снижением риска рецидива гипертиреоза в 3,8 раза [29].

Антитиреоидные препараты позволяют войти в ремиссию пациентам и при повторных курсах терапии в случае неэффективности первого курса. Так, по данным исследования китайских ученых, повторный курс терапии тиреостатиками с продолжительностью от 15 до 20 мес привел к 4-летней ремиссии в 76% случаев [30]. Кроме того, повторные курсы продемонстрировали свою безопасность и преимущество в отношении ремиссии в сравнении с РЙТ у пациентов с офтальмопатией. Ретроспективное исследование D. Villagelin и соавт. показало, что повторный длительный курс терапии тиамазолом (2,5–7,0 мг в день) в случае рецидива БГ оказался более безопасным для пациентов с офтальмопатией, чем терапия радиоактивным йодом [31].

Таким образом, долгосрочное применение тиреостатической терапии (более 18 мес) может быть эффективным и безопасным методом лечения БГ, так как способствует достижению стойкой и длительной ремиссии после отмены приема препаратов. Ремиссия БГ при длительном приеме малых доз антитиреоидных препаратов может быть связана с прямым ингибированием синтеза тиреоидных гормонов или иммуносупрессивными эффектами тиреостатиков. Эти эффекты обусловлены снижением количества аутоантител к ЩЖ и улучшением течения гипертиреоза.

### Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона

Антитела к рецептору ТТГ на сегодняшний день являются единственными антитиреоидными антителами, уровень которых имеет прогностическое значение в течении БГ и эндокринной офтальмопатии. Риск рецидива БГ, а также активного и тяжелого течения эндокринной офтальмопатии положительно коррелирует с уровнем АТ-рТТГ [32]. В исследовании P. Vitti и соавт. продемонстрировано, что частота рецидивов после антитиреоидной терапии зависит от уровня АТ-рТТГ на момент постановки диагноза, а также от возраста и размера зоба. В исследование вошли 306 пациентов с БГ, принимавших тиреостатические препараты. У 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) [21]. В исследовании E. Mohlin при ретроспективном анализе медицинских карт всех пациентов с впервые диагностированной БГ, прошедших не менее 6 мес лечения тиреостатиками, было также выяснено, что высокий уровень АТ-рТТГ является дополнительным фактором риска рецидива заболевания. Дальнейшие исследования также подтвердили влияния стойко повышенного уровня антител к рецептору ТТГ на частоту рецидивов. При наблюдении за 266 пациентами с БГ после отмены приема тиреостатиков с высоким уровнем антител обнаруживались частые рецидивы преимущественно в течение первых 2 лет [19]. Что касается непосредственно уровней антител, то в исследовании Н. Shyamasunder и соавт. было показано, что уровень АТ-рТТГ >12 МЕ/л на момент манифестации тиреотоксикоза связан с риском рецидива в 60% через 2 года и 84% через 4 года. Прогностическая ценность АТ-рТТГ улучшается при дальнейшем наблюдении: риск рецидива >90% при АТ-рТТГ >7,5 МЕ/л через 12 мес терапии или >3,85 МЕ/л на момент отмены терапии тиреостатиками [33].

В связи с результатами проведенных исследований, представляется актуальной стратегия продолжения лечения тиреостатическими препаратами в случае сохранения высоких титров антител еще на 12 мес, особенно это важно для пациентов с офтальмопатией. Данная позиция отражена в клинических рекомендациях European Thyroid Association (ETA) [1]. А отсутствие АТ-



рТТГ после 12–18-месячного курса терапии тиреостатиками повышает вероятность ремиссии после отмены приема препаратов.

### Микроэлементы и витамины

Йод является важным субстратом биосинтеза гормонов ЩЖ. По данным ряда исследований, потребление йода не повышает частоту рецидивов БГ после отмены анти тиреоидной терапии в регионах с достаточным потреблением йода. Ограничение потребления йода не показано для пациентов с БГ после отмены анти тиреоидных препаратов [34]. Что касается йододефицитных регионов, эпидемиологические исследования показали, что частота рецидивов там не выше, чем в регионах с достаточным потреблением йода у больных с БГ после отмены анти тиреоидной терапии [20]. Однако фармакологические дозы йода и относительное увеличение потребления йода в ранее проведенных исследованиях ассоциировались с риском рецидива БГ [23]. Таким образом, эти результаты могут свидетельствовать о том, что только избыточное потребление йода вызывает рецидив БГ. Необходимы дальнейшие крупномасштабные интервенционные исследования для оценки влияния потребления йода на риск рецидива у пациентов с БГ после отмены анти тиреоидной терапии [23].

Селен является еще одним компонентом необходимым для нормального биосинтеза гормонов ЩЖ. Дефицит селена, являющегося основным компонентом глутатионпероксидазы и йодтиронинселенодеиодиназы, может влиять на превращение Т4 в Т3 и образование свободных радикалов. На сегодняшний день данные в отношении добавления селена к основной терапии БГ противоречивы. С одной стороны, есть исследования, подтверждающие, что комбинированное использование тиреостатиков и селена эффективно в качестве терапии БГ [35]. Напротив, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, проведенного командой G. Kahaly и соавт. было показано, что добавление селена к терапии

тиреостатиками не оказывает значимого эффекта и не приводит к повышению частоты ремиссии после отмены препаратов [36]. К такому же выводу привели результаты отечественного исследования, где применение селена в фармакологических дозах (200 мкг/сут) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 мес не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов БГ, а также не сопровождалось положительным «аутоиммунным» эффектом (снижение уровня тиреоидспецифических антител – АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину) [37].

В недавно опубликованном исследовании корейских ученых показано, что дополнительный прием витамина D у пациентов с БГ после отмены анти тиреоидных препаратов не снижает вероятность рецидива заболевания [38]. С другой стороны, исходно низкий уровень витамина D ассоциировался с большим увеличением объема ЩЖ у пациентов с недавно манифестировавшей БГ [39].

### Заключение

Консервативная терапия БГ тиреостатическими препаратами безопасна и эффективна и может быть рассмотрена в качестве основного лечения у пациентов с высокой вероятностью длительной ремиссии на фоне лечения. В статье были рассмотрены факторы, способствующие длительной ремиссии на фоне лечения тиреостатическими препаратами. На сегодняшний день самые убедительные данные в отношении влияния следующих факторов – длительность тиреостатической терапии, уровень антител к рецептору ТТГ, объем ЩЖ и тяжесть тиреотоксикоза. Данные факторы необходимо оценивать и учитывать при назначении тиреостатических препаратов для определения вероятности развития ремиссии после отмены приема лекарств, и, исходя из этого, выбирать наиболее приемлемый вариант терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Fadeyev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clin Experiment Thyroidology* 2020; 16 (1): 4–20. DOI: 10.14341/ket12474
2. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 930–4. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7242
3. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Front Endocrinol* 2016; 7: 120. DOI: 10.3389/fendo.2016.00120
4. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 82–90. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
5. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4873–4880. DOI: 10.1210/jc.2006-1402
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7 (4): 167–86. DOI: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
7. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9 (12): 724–34. DOI: 10.1038/nrendo.2013.193
7. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2016; 4 (1): 115–20. DOI: 10.1111/cen.12688
9. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (2): 184. DOI: 10.1056/NEJMc1614624
10. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012; 12 (2): 107–13. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.003
11. Diana T, Wüster C, Olivo PD et al. Performance and specificity of six immunoassays for TSH receptor antibodies: a multicenter study. *Eur Thyroid J* 2017; 6 (5): 243–9. DOI: 10.1159/000478522
12. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid* 2011; 21 (6): 585–91. DOI: 10.1089/thy.2011.2106.ed3
13. Erdogan MF, Anil C, Cesur M et al. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17 (3): 223–8. DOI: 10.1089/thy.2006.0104

14. Kim TK, Lee EJ. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography* 2015; 34 (4): 292–6. DOI: 10.14366/usg.14059
15. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26 (10): 1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
16. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N et al. Antithyroid Drugs-The Most Common Treatment for Graves' Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid* 2016; 26 (8): 1144–5. DOI: 10.1089/thy.2016.0222. PMID: 27267495.
17. Moon JH, Yi KH. The diagnosis and management of hyperthyroidism in Korea: consensus report of the Korean thyroid association. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28 (4): 275–9. DOI: 10.3803/EnM.2013.28.4.275. PMID: 24396691; PMCID: PMC3871036.
18. Shi H, Sheng R, Hu Y et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42 (4): 662–75.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.022. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32139177
19. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов. *Проблемы эндокринологии*. 2000; 46 (4): 34–8. [Balabolkin M.I., Vetshev P.S., Petunina N.A., Truhina L.V. Hirurgicheskoe lechenie diffuznogo toksicheskogo zoba i vozmozhnosti prognozirovaniya ego rezul'tatov. *Problemy endokrinologii*. 2000; 46 (4): 34–8 (in Russian).]
20. Mohlin E, Filipsson H, Nystrom and M. Eliasson: Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000–2010. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 419–27. DOI: 10.1530/EJE-13-0811
21. Struja T, Fehlberg H, Kutz A et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176 (1): 87–97. DOI: 10.1530/EJE-16-0725. PMID: 27780830.
22. Vitti P, Rago T, Chiovato L et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7 (3): 369–75. DOI: 10.1089/thy.1997.7.369. PMID: 9226205.
23. Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 3813540. DOI: 10.1155/2017/3813540. PMID: 28529524; PMCID: PMC5424485
24. Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2017; 27 (10): 1223–31. DOI: 10.1089/thy.2016.0652. PMID: 28699478.
25. Nakamura H, Miyachi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4776–83. DOI: 10.1210/jc.2013-2569
26. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (11): 1273–83. DOI: 10.1007/s40618-019-01054-1. PMID: 31134536.
27. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M et al. Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* 2019; 29 (9): 1192–200. DOI: 10.1089/thy.2019.0180. PMID: 31310160.
28. Azizi F, Abdi H, Amouzegar A. Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord* 2021; 21 (1): 16. DOI: 10.1186/s12902-020-00670-w. PMID: 33446181; PMCID: PMC7807686
29. Lertwattanarak R, Kumavisarut T, Sriussadaporn S. Benefits of Long-Term Continuation of Low-Dose Methimazole Therapy in the Prevention of Recurrent Hyperthyroidism in Graves' Hyperthyroid Patients: A Randomized Prospective Controlled Study. *Int J Endocrinol* 2022; 2022: 1705740. DOI: 10.1155/2022/1705740. PMID: 36267362; PMCID: PMC9578883
30. Liu X, Qiang W, Liu X et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (3): 321–6. DOI: 10.1530/EJE-14-0704
31. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB et al. Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid* 2015; 25 (12): 1282–90. DOI: 10.1089/thy.2015.0195
32. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 (5): 652–7. DOI: 10.1111/cen.13327
33. Герасимов Г.А., Петунина Н.А., Павлова Т.Л., Трухина Л.В. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии. *Проблемы эндокринологии*. 2001; 47 (4): 38–40. [Gerasimov G.A., Petunina N.A., Pavlova T.L., Truhina L.V. Rol' antitel k receptoru tireotropnogo gormona v diagnostike i prognoze techeniya diffuznogo toksicheskogo zoba i endokrinnoy oftal'mopatii. *Problemy endokrinologii*. 2001; 47 (4): 38–40 (in Russian).]
34. Park SM, Cho YY, Joung JY et al. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. *Eur Thyroid J* 2015; 4 (1): 36–42. DOI: 10.1159/000375261
35. Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. *Turk J Med Sci* 2019; 49 (3): 715–22. DOI: 10.3906/sag-1808-67
36. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (11): 4333–41. DOI: 10.1210/jc.2017-01736. PMID: 29092078.
37. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2016; 12 (4): 16–30. DOI: 10.14341/ket2016416-30 [Shabalina E.A., Fadeyev V.V. Effects of selenium in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12 (4): 16–30 (in Russian).]
38. Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 16. DOI: 10.1038/s41598-019-55107-9
39. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* 2012; 42 (3): 739–41. DOI: 10.1007/s12020-012-9679-y

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Петунина Нина Александровна** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: naretunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Nina A. Petunina** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: naretunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Мартыросян Нарине Степановна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257

**Narine S. Martirosyan** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257

**Тельнова Милена Эдуардовна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 1007-4617; ORCID 0000-0001-8007-9721

**Milena E. Telnova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 1007-4617; ORCID 0000-0001-8007-9721

**Гончарова Екатерина Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: goncharova\_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN-код 7148-4669; ORCID 0000-0001-7025-8427

**Ekaterina V. Goncharova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: goncharova\_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN-код 7148-4669; ORCID 0000-0001-7025-8427

**Кузина Ирина Александровна** – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Irina A. Kuzina** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Дрогашевская Наталья Валерьевна** – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-2083-4454

**Natalya V. Drogashevskaya** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0002-2083-4454

**Жилина Екатерина Алексеевна** – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-9020-3287

**Ekaterina A. Zhilina** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9020-3287

Поступила в редакцию / Received: 05.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 11.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Гипотиреоз у долгожителей: благо или вред?

С.В. Тополянская<sup>1,2</sup>, Т.М. Колонтай<sup>2</sup>, Т.А. Елисеева<sup>2</sup>, О.И. Турна<sup>2</sup>, О.Н. Вакуленко<sup>2</sup>, Л.И. Бубман<sup>2</sup>, М.А. Романова<sup>2</sup>, К.А. Лыткина<sup>2</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>2</sup>, С.А. Рачина<sup>1</sup>, Л.И. Дворецкий<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3», Москва, Россия  
sshkshina@yahoo.com

## Аннотация

**Цель.** Анализ взаимосвязей тиреоидных гормонов с различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании определения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4).

**Материалы и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное») исследование, проведенное на базе Госпиталя для ветеранов войн №3. В исследование были включены 262 пациента [195 (74,4%) женщин и 67 (25,6%) мужчин] в возрасте от 90 до 101 года (средний возраст 92,9±2,5 года), госпитализированных с диагнозом ИБС. Определяли концентрацию ТТГ (норма 0,27–4,2 мкМЕ/мл), уровень свободного Т4 (12–22 пмоль/л) и свободного Т3 (3,1–6,8 пмоль/л) в крови.

**Результаты.** Средний уровень ТТГ составил 3,1±3,1 мкМЕ/мл (0,005–108), свободного Т3 – 3,7±0,65 пмоль/л (1,9–5,3), свободного Т4 – 14,1±5,5 пмоль/л (4,1–32). У 18,9% пациентов уровень ТТГ был повышен, у 3,9% – снижен, у 77,2% – в норме. У пациентов с повышенным уровнем ТТГ отмечена более низкая функциональная активность по индексу Бартела (66,9±23,0 по сравнению с 75,0±16,4 балла у больных с нормальным ТТГ;  $p=0,02$ ) и шкале IADL (3,46±2,3 и 4,6±2,0 балла соответственно;  $p=0,006$ ). Обнаружены прямые корреляции между концентрацией Т4 и мочевиной (г=0,28;  $p=0,05$ ), холестерина (г=0,35;  $p=0,01$ ), триглицеридов (г=0,37;  $p=0,08$ ), гемоглобина (г=0,23;  $p=0,07$ ), а также показателями шкалы падений Морсе (г=0,34;  $p=0,05$ ). Установлены достоверные обратные взаимосвязи между концентрацией свободного Т4 в крови и абсолютными показателями минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (г=-0,36;  $p=0,03$ ), в проксимальном отделе левой (г=-0,44;  $p=0,006$ ) и правой (г=-0,43;  $p=0,009$ ) бедренной кости.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют взаимосвязи между концентрацией тиреоидных гормонов и различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей с ИБС.

**Ключевые слова:** тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, долгожители, ишемическая болезнь сердца, остеопороз.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Колонтай Т.М., Елисеева Т.А. и др. Гипотиреоз у долгожителей: благо или вред? Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 13–19. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00251

## Thyroid hormones in centenarians in coronary artery disease

Svetlana V. Topolyanskaya<sup>1,2</sup>, Tatyana M. Kolontai<sup>2</sup>, Tatyana A. Eliseeva<sup>2</sup>, Olga I. Turna<sup>2</sup>, Olga N. Vakulenko<sup>2</sup>, Leonid I. Bubman<sup>2</sup>, Margarita A. Romanova<sup>2</sup>, Karine A. Lytkina<sup>2</sup>, Georgii G. Melkonyan<sup>2</sup>, Svetlana A. Ratchina<sup>1</sup>, Leonid I. Dvoretzky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> War Veterans Hospital №3, Moscow, Russia  
sshkshina@yahoo.com

## Abstract

**Aim.** To analyze the relationship of thyroid hormones with various clinical and laboratory parameters in centenarians with coronary artery disease (CAD) based on the determination of the blood concentration of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (T3) and free thyroxine (T4).

**Materials and methods.** This work was a cross-sectional study conducted on the basis of the Hospital for War Veterans No. 3. The study enrolled 262 patients [195 (74.4%) women and 67 (25.6%) men] aged 90 to 101 years (mean age 92.9±2.5 years) hospitalized with a diagnosis of coronary artery disease. The concentration of thyroid-stimulating hormone (normal 0.27–4.2 μIU/ml), the level of free T4 (12–22 pmol/l) and free T3 (3.1–6.8 pmol/l) in the blood were determined.

**Results.** The mean level of TSH was 3.1±3.1 μIU/ml (0.005–108), free T3 – 3.7±0.65 pmol/l (1.9–5.3), free T4 – 14.1±5.5 pmol/l (4.1–32). In 18.9% of patients, the level of TSH was elevated, in 3.9% it was reduced, in 77.2% of patients it was normal. In patients with increased TSH lower functional activity was noted, assessed using the Barthel index (66.9±23.0 compared to 75.0±16.4 points in patients with normal TSH;  $p=0.02$ ) and the IADL scale (3.46±2.3 and 4.6±2.0 points, respectively;  $p=0.006$ ). Direct correlations were registered between free T4 concentration and uric acid (г=0.28;  $p=0.05$ ), cholesterol (г=0.35;  $p=0.01$ ), triglycerides (г=0.37;  $p=0.08$ ), hemoglobin (г=0.23;  $p=0.07$ ) and Morse fall scale (г=0.34;  $p=0.05$ ). Significant inverse correlations were established between the blood concentration of free T4 and absolute indicators of bone mineral density in the lumbar spine (г=-0.36;  $p=0.03$ ), in the proximal left (г=-0.44;  $p=0.006$ ) and right (г=-0.43;  $p=0.009$ ) femur.

**Conclusion.** The study results demonstrate the relationship between the concentration of thyroid hormones and various clinical and laboratory parameters in centenarians with coronary heart disease.

**Key words:** thyroid-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, centenarians, coronary artery disease, osteoporosis.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Kolontai T.M., Eliseeva T.A. et al. Thyroid hormones in centenarians in coronary artery disease. Clinical analysis in general medicine. 2023; 4 (4): 13–19. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00251

## Введение

Тиреоидные гормоны играют важную роль в процессах старения, а низкие концентрации трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>) наряду с повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в крови ассоциируются с увеличением продолжительности жизни [1–4]. Установлено, что содержание ТТГ в сыворотке крови постепенно повышается по мере старения человека, что связано в первую очередь с возрастным снижением функции щитовидной железы [1]. При этом увеличение концентрации ТТГ в крови наблюдается независимо от наличия антител к тканям щитовидной железы [2]. Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, составляя примерно 6% населения в возрасте от 70 до 79 лет и более 10% у лиц старше 80 лет [2].

Однако, несмотря на множество проведенных исследований, клиническая значимость небольшого повышения ТТГ у людей старческого возраста и долгожителей остается не до конца понятной [1, 2]. Неясна роль повышенного ТТГ в этой возрастной группе: оказывает ли он неблагоприятное влияние на здоровье, не имеет ли никакой клинической значимости или, напротив, способствует увеличению продолжительности жизни и успешному старению? Непонятно также, надо ли проводить заместительную терапию левотироксином в этой возрастной группе [1]. В ряде исследований было продемонстрировано, что долгожители и их потомки имеют более высокие уровни ТТГ в сыворотке крови, что отчасти связано с генетической предрасположенностью [4]. Возможно, что более низкая активность гормонов щитовидной железы и, следовательно, более низкая скорость основного обмена могут служить адаптивным механизмом для предотвращения катаболизма у пожилых людей и уменьшения повреждения ДНК посредством активных форм кислорода [2, 5]. Предполагают, что отрицательное влияние гипотиреоза, включая неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, с возрастом постепенно уменьшается и происходит сдвиг к потенциально защитным эффектам, вызванным более низкой скоростью метаболизма у пожилых [2]. Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные, предположение о том, что физиологическое снижение активности щитовидной железы может оказывать благоприятное влияние на долгожителей, остается скорее гипотетическим [2]. Учитывая относительно немногочисленные и достаточно противоречивые литературные данные о гормонах щитовидной железы у долгожителей, нами была предпринята попытка проведения собственного исследования, основной целью которого был анализ взаимосвязей тиреоидных гормонов с различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании определения концентрации ТТГ, свободного Т<sub>3</sub> и свободного Т<sub>4</sub> в крови.

## Материалы и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва) и пред-

ставляла собой одномоментное («поперечное») исследование. В исследование включали больных в возрасте 90 лет и старше, госпитализированных с диагнозом ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартела), шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL) и шкалу падений Морсе.

У всех пациентов определяли концентрацию ТТГ (норма 0,27–4,2 мкМЕ/мл), уровень свободного Т<sub>4</sub> (12–22 пмоль/л) и свободного Т<sub>3</sub> (3,1–6,8 пмоль/л) в крови. Оценивали также стандартные лабораторные показатели анализов крови и мочи. Наряду с этим анализировали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0). Для предоставления полученных данных применяли методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$ -квадрат); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

## Результаты

В исследование были включены 262 пациента – 195 женщин и 67 мужчин старше 90 лет. Средний возраст включенных в исследование больных достигал  $92,9 \pm 2,5$  года, варьируя от 90 до 101 года. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the surveyed patients

Параметры	Значение, %
Женщины	74,4
Мужчины	25,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	28,0
ХСН	40,1
Фибрилляция предсердий	37,8
Артериальная гипертензия	100
ОНМК в анамнезе	18,9
Сахарный диабет	22,0
Ожирение	27,4
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.	

Рис. 1. Уровень ТТГ у долгожителей с ИБС.  
Fig. 1. Thyroid stimulating hormone levels in long-living people with CAD.

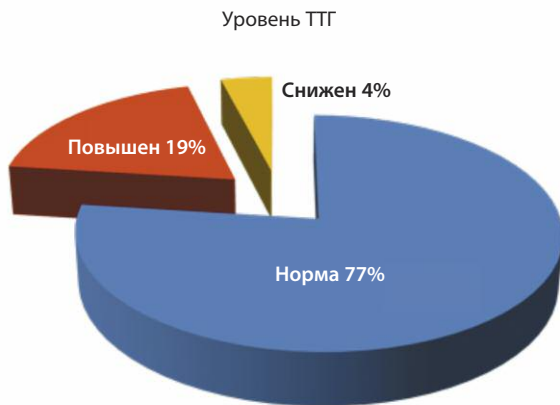
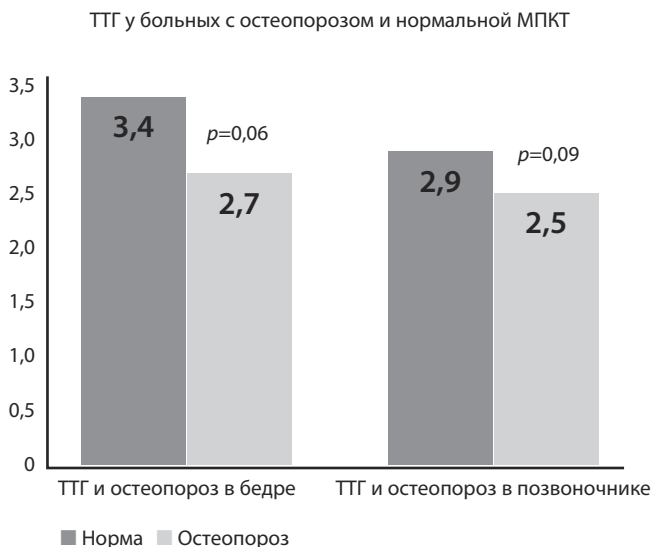


Рис. 2. Уровень ТТГ у больных с остеопорозом и нормальной МПКТ.  
Fig. 2. Thyroid stimulating hormone levels in patients with osteoporosis and normal bone mineral density.



У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло  $5,3 \pm 0,6$  балла, варьируя от 4 до 7 баллов. Показатели шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигали в среднем  $4,2 \pm 2,1$  балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Значения шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартела) в среднем по группе составили  $72,4 \pm 18,4$  балла.

Средняя концентрация ТТГ в крови достигала  $3,1 \pm 3,1$  мкМЕ/мл (с колебаниями от 0,005 до 108 мкМЕ/мл), свободного Т<sub>3</sub> –  $3,7 \pm 0,65$  пмоль/л (от 1,9 до 5,3 пмоль/л), свободного Т<sub>4</sub> –  $14,1 \pm 5,5$  пмоль/л (от 4,1 до 32 пмоль/л). Уровень ТТГ был повышен у 18,9% пациентов (рис. 1). В подавляющем большинстве случаев увеличение концентрации ТТГ было незначительным; лишь у 2,3% больных содержание этого гормона в крови превышало 10 мкМЕ/мл.

Гендерных различий по содержанию ТТГ ( $3,0$  мкМЕ/мл у женщин,  $3,2$  мкМЕ/мл у мужчин;  $p=0,7$ ), Т<sub>3</sub> ( $3,7$  и  $3,7$  пмоль/л соответственно;  $p=0,9$ ) и

Т<sub>4</sub> ( $14,0$  и  $14,3$  пмоль/л соответственно;  $p=0,89$ ) не обнаружено. Достоверной разницы в концентрации тиреоидных гормонов в крови больных с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе, с фибрилляцией предсердий, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом, ожирением и у пациентов без данных патологических состояний не установлено.

При проведении корреляционного анализа зарегистрирована достоверная обратная взаимосвязь между уровнем ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> ( $r=-0,69$ ;  $p<0,0001$ ), а также свободного Т<sub>3</sub> ( $r=-0,52$ ;  $p=0,002$ ) в крови. Установлена достоверная корреляция между содержанием ТТГ и триглицеридов ( $r=-0,32$ ;  $p=0,02$ ) в крови. Отмечена прямая корреляция между концентрацией свободного Т<sub>3</sub> и уровнем витамина D в крови ( $r=0,45$ ;  $p=0,01$ ). Наряду с этим наблюдалась обратная взаимосвязь между содержанием Т<sub>3</sub> в крови и возрастом больных ( $r=-0,36$ ;  $p=0,04$ ).

Наибольшее число различных взаимосвязей было зафиксировано в отношении концентрации свободного Т<sub>4</sub>: для мочевой кислоты –  $r=0,28$ ,  $p=0,05$ ; для общего холестерина (ХС) –  $r=0,35$ ,  $p=0,01$ ; для триглицеридов –  $r=0,37$ ,  $p=0,08$ ; для гемоглобина –  $r=0,23$ ,  $p=0,07$ ; для шкалы падений Морсе –  $r=0,34$ ,  $p=0,05$ . У больных с повышенным уровнем креатинина наблюдались более высокие показатели Т<sub>4</sub> ( $15,7 \pm 5,2$  и  $12,2 \pm 4,5$  пмоль/л соответственно;  $p=0,009$ ), но более низкая концентрация ТТГ в крови ( $2,9 \pm 2,3$  и  $3,9 \pm 4,5$  мкМЕ/мл соответственно;  $p=0,08$ ). У пациентов с повышенной СОЭ средние значения свободного Т<sub>4</sub> составили  $12,8 \pm 4,5$  пмоль/л, с нормальной СОЭ –  $15,3 \pm 5,6$  пмоль/л ( $p=0,06$ ). У пациентов с низким Т<sub>4</sub> наблюдались более низкие уровни гемоглобина ( $106,8 \pm 22,2$  и  $116,9 \pm 12,5$  г/л соответственно;  $p=0,03$ ), ХС ( $4,4 \pm 1,1$  и  $5,2 \pm 1,0$ ;  $p=0,02$ ) и триглицеридов ( $0,88 \pm 0,3$  и  $1,5 \pm 0,7$  ммоль/л соответственно;  $p=0,009$ ).

Больные с повышенным уровнем ТТГ были старше, чем пациенты с нормальной концентрацией ТТГ, –  $94 \pm 2,6$  и  $92 \pm 2,3$  года соответственно ( $p<0,0001$ ). У пациентов с повышенной концентрацией ТТГ отмечена более низкая функциональная активность, оцененная с помощью индекса Бартела ( $66,9 \pm 23,0$  по сравнению с  $75,0 \pm 16,4$  балла у пациентов с нормальным ТТГ;  $p=0,02$ ) и шкалы IADL инструментальной активности ( $3,46 \pm 2,3$  и  $4,6 \pm 2,0$  балла соответственно;  $p=0,006$ ). В группе пациентов с повышенным уровнем ТТГ зарегистрированы более низкие показатели гемоглобина ( $111,3 \pm 18,2$  и  $116,9 \pm 15,9$  г/л соответственно;  $p=0,06$ ), триглицеридов ( $0,99 \pm 0,4$  и  $1,3 \pm 0,4$  ммоль/л соответственно;  $p=0,01$ ) и общего ХС ( $4,5 \pm 1,2$  и  $4,8 \pm 1,1$  ммоль/л;  $p=0,13$ ). Больные с нормальной МПКТ имели более высокие показатели ТТГ (рис. 2).

Установлены достоверные обратные корреляции между концентрацией свободного Т<sub>4</sub> в крови и абсолютными показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника ( $r=-0,34$ ;  $p=0,03$ ), в проксимальном отделе левой ( $r=-0,43$ ;  $p=0,006$ ) и правой ( $r=-0,42$ ;  $p=0,009$ ) бедренной кости. В группе больных с низкой

Таблица 2. Показатели МПКТ у долгожителей с различным уровнем ТТГ и свободного Т4  
Table 2. BMD of long-living people with various TSH and free T4 levels

Показатели	ТТГ			Т4		
	норма	повышен	p	норма	понижен	p
МПКТ поясничного отдела позвоночника, Т-критерий	-0,5±1,3	-0,43±1,2	0,7	-0,86±1,4	-0,43±1,0	0,1
МПКТ поясничного отдела позвоночника, мг/см <sup>3</sup>	944±428	1056±355	0,1	709±541	1094±184	0,004
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	-2,4±0,9	-2,1±0,8	0,1	-2,3±1,0	-2,0±0,9	0,5
Проксимальный отдел левого бедра, мг/см <sup>3</sup>	663±299	783±208	0,02	513±370	859±166	<0,0001
Проксимальный отдел левого бедра, Т-критерий	-2,0±0,9	-1,5±1,0	0,04	-1,9±1,0	-1,4±1,0	0,2
Шейка правой бедренной кости, Т-критерий	-2,4±0,9	-2,1±0,9	0,1	-2,2±1,2	-2,2±1,0	0,8
Проксимальный отдел правого бедра, мг/см <sup>3</sup>	666±290	743±251	0,1	505±377	818±160	0,001
Проксимальный отдел правого бедра, Т-критерий	-2,0±1,0	-1,7±0,9	0,1	-1,9±1,1	-1,6±1,0	0,5

концентрацией Т4 зарегистрированы более высокие показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника, а также в проксимальном отделе левого и правого бедра (табл. 2).

### Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о большой доле долгожителей, имеющих повышенный уровень ТТГ (19%), однако в абсолютном большинстве случаев это увеличение было незначительным. Аналогично нашим данным в других исследованиях также показано, что гипотиреоз встречается более чем у 10–14,5% лиц старше 80 лет [2, 6]. В одном из наиболее крупных исследований у 232 долгожителей обнаружены значительно более высокие концентрации ТТГ в крови, чем у людей моложе [1]. При этом в данной работе медиана значений ТТГ была меньше, чем в нашей, – 1,97 и 2,35 мкМЕ/мл соответственно [1].

Как известно, распространенность гипотиреоза с возрастом увеличивается [2], что нашло отражение и в результатах нашей работы. В изученной группе больные с повышенным уровнем ТТГ были старше по сравнению с пациентами с нормальной его концентрацией; кроме того, наблюдалась обратная взаимосвязь между содержанием Т3 в крови и возрастом больных ( $r=-0,36$ ;  $p=0,04$ ). Аналогично нашим результатам Y. He и соавт. в исследовании тиреоидных гормонов у китайских долгожителей также обнаружили обратную корреляцию между концентрацией Т3 в крови и возрастом больных ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ) [4].

В изученной группе пациентов установлена прямая корреляция между концентрациями свободного Т4 и мочевой кислоты в крови. В ряде исследований также продемонстрирована достоверная связь между функцией щитовидной железы и метаболизмом пуриновых нуклеотидов при гипотиреозе, однако результаты большинства других научных работ весьма противоречивы [7]. Так, в исследовании с участием больных как с гипотиреозом, так и с гипертиреозом при гипотиреозе было обнаружено значительное увеличение частоты гипер-

урикемии и клинически манифестной подагры, а при гипертиреозе – только гиперурикемии [8]. При гипертиреозе повышение содержания мочевой кислоты обусловлено прежде всего повышенной продукцией уратов, тогда как при гипотиреозе – почечной дисфункцией [8].

По нашим данным отмечена прямая корреляция между уровнем свободного Т4 в крови и гемоглобином наряду с более низкими показателями гемоглобина у пациентов с повышенным ТТГ. В крупном метаанализе с участием более 42 тыс. человек у больных с патологией щитовидной железы также наблюдался повышенный риск развития анемии и более низкий уровень гемоглобина по сравнению с пациентами, имевшими эутиреоидное состояние (относительный риск в случае гипотиреоза – 1,84, при гипертиреозе – 1,69) [9]. В другом исследовании с участием 300 больных (как с гипотиреозом, так и с гипертиреозом) у пациентов с патологией щитовидной железы содержание эритроцитов и гемоглобина было достоверно меньше, чем в контрольной группе [10]. Известно, что тиреоидные гормоны могут оказывать влияние на гематологические показатели, стимулируя синтез предшественников эритроцитов и усиливая продукцию эритропоэтина [10].

В нашей работе обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией свободного Т4 в крови и риском падений, оцененным с помощью шкалы Морсе. В Роттердамском исследовании с участием 2645 человек как гипотиреоз, так и более высокие концентрации гормонов щитовидной железы были связаны с изменениями походки, равновесия и скорости ходьбы [11]. Связь между функцией щитовидной железы и походкой может быть объяснена различными патофизиологическими механизмами. Патология щитовидной железы может привести к нарушению регуляции нейротрансмиттеров, способствует миопатии и увеличивает риск инсульта, а гипотиреоз, кроме того, может индуцировать дегенерацию мозжечка [11].

По нашим наблюдениям у больных с повышенным уровнем креатинина более высокие показатели Т4, но

более низкая концентрация ТТГ в крови. Известно, что дефицит гормонов щитовидной железы может снижать скорость клубочковой фильтрации, поэтому гипотиреоз, даже субклинический, связан с ухудшением функции почек. Более высокие уровни ТТГ и более низкая концентрация Т<sub>3</sub>, даже в нормальном диапазоне, были связаны с увеличением риска хронической болезни почек (ХБП) [12, 13]. Следует отметить, что в отличие от наших данных в большинстве других работ продемонстрирована прямая взаимосвязь с патологией почек только гипотиреоза. Вместе с тем в китайском проспективном исследовании с участием 2103 человек без исходной нефропатии более высокая концентрация Т<sub>4</sub> была связана с увеличением риска развития ХБП в 1,88 раза, при этом повышение Т<sub>4</sub> на 1 пмоль/л ассоциировалось с увеличением вероятности возникновения ХБП в течение периода наблюдения на 12% [14].

В изученной группе пациентов обнаружена прямая корреляция между концентрацией свободного Т<sub>4</sub> и общего ХС, а также триглицеридов в крови. Аналогично нашим данным в исследовании W. Alsalmi и соавт. наблюдалось увеличение общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности у больных не только с гипотиреозом, но и при гипертиреозе [15]. Хорошо известно, что гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции метаболизма липидов, влияя на ГМГ-КоА-редуктазу, на окисление липопротеидов низкой плотности, на метаболизм липопротеидов высокой плотности и на липопротеинлипазу [16].

В нашей работе у больных с повышенной концентрацией ТТГ отмечена более низкая функциональная активность, оцененная как с помощью индекса Бартела активности в повседневной жизни, так и шкалы IADL инструментальной активности. Предполагают, что субклиническая дисфункция щитовидной железы может быть связана со снижением функциональной способности лиц старческого возраста, однако имеющиеся данные весьма противоречивы. Так, в одном из китайских исследований у пациентов с повышенным уровнем ТТГ был более высокий риск развития старческой астении [17]. Однако в другом исследовании с участием более 5 тыс. человек не было различий в функциональной способности лиц с субклиническим гипертиреозом или гипотиреозом; наряду с этим в ходе наблюдения не было выявлено связи между функцией щитовидной железы и ежегодным снижением функциональной активности, оцененной с помощью индекса Бартела и шкалы IADL [18].

В наших наблюдениях больные с нормальной МПКТ имели более высокий уровень ТТГ и наблюдалась обратная взаимосвязь между концентрацией свободного Т<sub>4</sub> в крови и показателями МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедра. Хорошо известно, что клинически значимый гипертиреоз увеличивает вероятность остеопороза с высоким метаболизмом костной ткани. Субклинический гипертиреоз также может быть связан с увеличением биохимических маркеров метаболизма костной ткани и

Рис. 3. Возможные эффекты тиреоидных гормонов у долгожителей.

Fig. 3. Probable effects of thyroid hormones in long-living people.



небольшим снижением плотности костной ткани. Вместе с тем показано, что клинически значимый гипотиреоз снижает обмен костной ткани за счет уменьшения резорбции кости остеокластами, что приводит к увеличению минерализации костей. Убедительных данных о влиянии субклинического гипотиреоза на МПКТ нет, а имеющиеся в литературе сведения достаточно противоречивы [19].

Авторы недавнего систематического обзора 20 исследований не смогли убедительно продемонстрировать какое-либо значимое влияние ТТГ и Т<sub>4</sub> на МПКТ у женщин в постменопаузе [20]. В одном из последних исследований с участием 1475 женщин в постменопаузе достоверной взаимосвязи между концентрацией ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> и МПКТ также не обнаружено, однако более высокое содержание ТТГ было связано с лучшей микроархитектоникой трабекулярной кости и с меньшим риском переломов [21]. В другом когортном шестилетнем исследовании была продемонстрирована обратная взаимосвязь между МПКТ в проксимальном отделе бедра и концентрацией свободного Т<sub>4</sub> в крови, при этом в отношении ТТГ достоверной взаимосвязи не установлено [22].

На основании литературных данных и результатов собственного исследования можно полагать, что долгожители часто имеют повышенную концентрацию ТТГ в крови и это увеличение далеко не всегда ассоциируется с негативным влиянием данного гормона на состояние их здоровья. С нашей точки зрения, изолированное повышение ТТГ у долгожителей, не сопровождающееся какими-либо клиническими проявлениями, можно называть инволюционным гипотиреозом. Данные о неблагоприятных последствиях инволюционного гипотиреоза для состояния различных органов и систем долгожителей достаточно противоречивы, несмотря на значительное число уже проведенных в этой области исследований. До тех пор, пока эти противоречия не будут разрешены в дальнейших исследованиях, представляется разумным не назначать левотироксин абсолютно всем долгожителям с повышением уровня



ТТГ в крови, поскольку это увеличение, как правило, незначительное и не всегда связано с неблагоприятными последствиями для различной возраст-ассоциированной патологии. Возможные эффекты тиреоидных гормонов у долгожителей представлены на рис. 3.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у долгожителей с ИБС часто обнаруживается повышенное содержание ТТГ. Более высокий уровень ТТГ ассо-

циируется с более низкой функциональной активностью, но с лучшими показателями МПКТ. Наряду с этим установлены достоверные обратные взаимосвязи между концентрацией свободного Т4 в крови и показателями МПКТ. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли тиреоидных гормонов при различных патологических состояниях у долгожителей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1251-1254. DOI: 10.1210/jc.2008-2325
- Duarte GC, Cendoroglo MS, Araújo LM, Almada Filho C de M. Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know? *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13 (1): 117-121. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW2874
- Heshmati H. Endocrine function in centenarians. *Endocrine Abstracts* 2021; 73: AEP432. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP432
- He YH, Chen XQ, Yan DJ et al. Thyroid Function Decreases with Age and May Contribute to Longevity in Chinese Centenarians' Families. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63 (7): 1474-6. DOI: 10.1111/jgs.13553
- Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep* 2015; 5: 11525. DOI: 10.1038/srep11525
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4575-82. DOI: 10.1210/jc.2007-1499
- Xing Y, Yang L, Liu J, Ma H. The Association with Subclinical Thyroid Dysfunction and Uric Acid. *Int J Endocrinol* 2021; 2021: 9720618. DOI: 10.1155/2021/9720618
- Giordano N, Santacroce C, Matti G et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (6): 661-665.
- Wopereis DM, Du Puy RS, van Heemst D et al.; Thyroid Studies Collaboration. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (10): 3658-67. DOI: 10.1210/jc.2018-00481
- Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 57: 52-5. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.07.008
- Bano A, Chaker L, Darweesh S et al. Gait patterns associated with thyroid function: The Rotterdam Study. *Sci Rep* 2016; 6: 38912. DOI: 10.1038/srep38912
- Kim SH, Min HK, Lee SW. Relationship between Thyroid and Kidney Function: Analysis from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey Between 2013 and 2015. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45: 442-54. DOI: 10.1159/000507290
- Zhang Y, Chang Y, Ryu S et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study. *Int J Epidemiol* 2014; 43(5):1624-1632. doi: 10.1093/ije/dyu126.
- Huang X., Ding L., Peng K. et al. Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation. *J Transl Med* 2016; 14: 336. DOI: 10.1186/s12967-016-1081-8
- Alsalmi WM, Shaglouf LHF, Azab AE. Correlation Between Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and Lipid Profile in Thyroid Dysfunction Patients. *Clin Med* 2018; 4 (2): 6-14.
- Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 76-84. DOI: 10.2174/1874192401105010076
- Liu Y, Sun Q, Zhang M et al. Association between thyroid hormone levels and frailty in an older inpatient cohort: a cross-sectional study. *Ann Palliat Med* 2021; 10 (6): 6678-86. DOI: 10.21037/apm-21-1102
- Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid* 2014; 24 (2): 208-14. DOI: 10.1089/thy.2013.0071
- Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med* 2020; 9 (4): 1034. DOI: 10.3390/jcm9041034
- Poudel P, Chalasani R, Goonathilake MR et al. Effect of Thyroxine and Thyrotropin on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14 (6): e26353. DOI: 10.7759/cureus.26353
- Vendrami C, Marques-Vidal P, Gonzalez Rodriguez E et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with trabecular bone score and 5-year incident fracture risk in euthyroid postmenopausal women: the OsteoLaus cohort. *Osteoporos Int* 2022; 33 (1): 195-204. DOI: 10.1007/s00198-021-06081-4
- Murphy E, Glüer CC, Reid DM et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7): 3173-81. DOI: 10.1210/jc.2009-2630

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Тополянская Светлана Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), врач-терапевт ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-4131-8432  
**Svetlana V. Topolyanskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Колонтай Татьяна Михайловна** – врач-эндокринолог ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: kolontai@yandex.ru  
**Tatyana M. Kolontai** – endocrinologist, War Veterans Hospital №3. E-mail: kolontai@yandex.ru

**Елисеева Татьяна Алексеевна** – врач 6-го гериатрического отд-ния ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: eliseet@yandex.ru.  
 ORCID: 0000-0002-6921-0589

**Tatyana A. Eliseeva** – doctor, War Veterans Hospital №3. E-mail: eliseet@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6921-0589

**Турна Ольга Игоревна** – врач 6-го гериатрического отд-ния ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: olga1414@mail.ru.  
 ORCID: 0000-0002-2933-7550

**Olga I. Turna** – doctor, War Veterans Hospital №3. E-mail: olga1414@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2933-7550

**Вакуленко Ольга Николаевна** – зав. 6-м гериатрическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: onv.62@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4139-5075

**Olga N. Vakulenko** – Department Head, War Veterans Hospital №3. E-mail: onv.62@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4139-5075

**Бубман Леонид Игоревич** – зав. 7-м хирургическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Leonid I. Bubman** – Department Head, War Veterans Hospital №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Романова Маргарита Анатольевна** – зав. 13-м гериатрическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: mur1-3@mail.ru.

ORCID: 0000-0001-5351-1996

**Margarita A. Romanova** – Department Head, War Veterans Hospital №3. E-mail: mur1-3@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5351-1996

**Льткина Каринэ Арнольдовна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru.

ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Karine A. Lytkina** – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Мелконян Георгий Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru.

ORCID: 0000-0002-4021-5044

**Georgii G. Melkonyan** – D. Sci. (Med.), Prof., War Veterans Hospital №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-4021-5044

**Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Svetlana A. Ratchina** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: dvoretski@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 12.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 28.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.03.2023



# Плейотропные эффекты ипраглифлозина

Н.А. Петунина, И.А. Кузина✉, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина

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

✉mia986@mail.ru

## Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и его осложнения представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни населения мира. Среди причин смертности при СД 2 – как сердечно-сосудистые, так и несосудистые причины. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) являются хорошо зарекомендовавшим себя классом препаратов для лечения СД 2, которые обладают различными гемодинамическими и метаболическими эффектами. Спектр плейотропных эффектов иНГЛТ-2 достаточно широкий и включает улучшение липидного профиля, снижение инсулинорезистентности и массы тела, снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, нефропротекцию, а также положительное влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени. Последние данные свидетельствуют и об антипролиферативных эффектах данной группы препаратов. Один из представителей класса иНГЛТ-2 – препарат ипраглифлозин, который эффективен в отношении гликемического контроля в монотерапии и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Исследования BRIGHTEN и SPOTLIGHT продемонстрировали, что применение ипраглифлозина для лечения СД 2 ассоциируется с повышением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением уровня триглицеридов. Кроме того, ипраглифлозин способствует снижению инсулинорезистентности и массы тела, что подтверждено исследованиями PRIME-V и ILLUMINATE. В отдельных случаях была показана регрессия гипертрофии левого желудочка и снижение уровня NT-проBNP при приеме ипраглифлозина. Преимуществом ипраглифлозина является и влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и снижение фиброза, подтвержденное биопсией печени, у пациентов с СД 2. Имеются данные и об антипролиферативной эффективности ипраглифлозина при различных видах злокачественных новообразований. В обзоре освещены вопросы эффективности ипраглифлозина в отношении дислипидемии, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2, представлены данные положительного влияния препарата на течение НАЖБП при СД 2, а также рассмотрены возможные механизмы антипролиферативного эффекта препарата.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ипраглифлозин, дислипидемия, гиперурикемия, инсулинорезистентность, сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, рак.

**Для цитирования:** Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Плейотропные эффекты ипраглифлозина. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 20–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00252

## Pleiotropic effects of ipragliflozin

Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina✉, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosyan, Anna O. Shchetinina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉mia986@mail.ru

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus and its complications is a serious threat to the health and lives of the world's population. Among the causes of death in type 2 diabetes mellitus are both cardiovascular and non-vascular causes. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are well-established drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus with various hemodynamic and metabolic effects. The range of pleiotropic effects is quite wide and includes an improvement in the lipid profile, a decrease in insulin resistance and body weight, a decrease in the risk of adverse cardiovascular outcomes, nephroprotection, as well as a positive effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease. Recent data also testify to the antiproliferative effects of this group of drugs. Ipragliflozin is one of the representatives of the class of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, which is effective in terms of glycemic control in monotherapy and in combination with other hypoglycemic drugs. The BRIGHTEN and SPOTLIGHT studies have shown an association of ipragliflozin with increased HDL and lower triglycerides. Ipragliflozin contributes to the reduction of insulin resistance and body weight, as confirmed by the PRIME-V and ILLUMINATE studies. In some cases, regression of LV hypertrophy and a decrease of NT-proBNP were shown when taking ipragliflozin. The effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease and the reduction of fibrosis, confirmed by liver biopsy, in patients with type 2 diabetes is the advantage of ipragliflozin. There is also evidence of the antiproliferative efficacy of ipragliflozin in various types of malignant neoplasms. The review highlights the effectiveness of ipragliflozin in relation to dyslipidemia, insulin resistance, cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, presents data on the positive effect of the drug on the course of NAFLD and type 2 diabetes, and also considers possible mechanisms of the antiproliferative effect of the drug.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; ipragliflozin; dyslipidemia; hyperuricemia; insulin resistance; heart failure; NASH; cancer.

**For citation:** Petunina N.A., Kuzina I.A., Telnova M.E. et al. Pleiotropic effects of ipragliflozin. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 20–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00252

## Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) представляет собой ведущую клиническую проблему в современном мире. Осложнения данного заболевания являются серьезной угрозой для здоровья и жизни пациентов. У лиц с СД 2 риск смерти от всех причин в два раза выше по сравнению с пациентами без него [1, 2]. Согласно данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации в 2020 г. 54,9% смертей при СД 2 составили сердечно-сосудистые причины [3].

Стоит отметить, что в последние годы отмечается тенденция к росту смертности и от несосудистых причин

Согласно данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации в 2020 г. 54,9% смертей при СД 2 составили сердечно-сосудистые причины [3].

при СД 2, в том числе от рака [4]. Так, СД 2 связан с колоректальным раком, раком поджелудочной железы, желчного пузыря, желчевыводящих путей, гепатоцеллюлярной опухолью, раком желудка, пищевода, полости рта, молочной железы, эндометрия, яичников, почек и щитовидной железы, а также с лейкозом. Повышение кумулятивного риска рака и доли заболевших в более молодом возрасте происходит при сочетании СД 2 с курением табака, употреблением алкоголя, отсутствием физической активности, избыточной массой тела, неправильным питанием, семейным риском или некоторыми хроническими инфекциями [5].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) прочно закрепили свое место среди пероральных сахароснижающих препаратов. Снижая способность почек реабсорбировать глюкозу, иНГЛТ-2 увеличивают почечную глюкозурию и осмотический диурез, улучшая гликемический контроль [6].

Как известно, иНГЛТ-2 проявляют многосторонние гемодинамические и метаболические эффекты, обусловленные первичным осмотическим диурезом и натрийурезом [7]. Учитывая это, терапия иНГЛТ-2 может благоприятно влиять на кардиометаболический статус и снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. Крупномасштабные клинические испытания среди пациентов с СД 2 показали, что иНГЛТ-2 предотвращают развитие и прогрессию диабетической нефропатии и макрососудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность (СН) [8–10].

В соответствии с клиническими рекомендациями США и Европы, иНГЛТ-2 могут назначаться на любом этапе лечения СД 2 в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами. Руководства рекомендуют иНГЛТ-2 как альтернативу метформину, а также в качестве стартовой терапии в случае наличия противопоказаний или непереносимости метформина [11, 12].

У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, СН или хронической болезнью почек (ХБП) иНГЛТ-2 являются предпочтительными независимо от гликемического статуса и предшествующего лечения, как в моно- так и в качестве дополнительной терапии к метформину [13, 14].

Ипраглифлозин является мощным селективным иНГЛТ-2, используемым для лечения СД 2. Препарат продемонстрировал выраженный эффект в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), глюкозы плазмы натощак и массы тела у пациентов с СД 2 как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами при удовлетворительном профиле безопасности [15, 16].

Трехлетнее многоцентровое исследование STELLA-LONG TERM с участием более 11 тыс. пациентов с СД 2 с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена показало, что через 24 нед уровень  $HbA_{1c}$  снизился на 0,8% на фоне лечения ипраглифлозином. Достигну-

тые показатели эффективности лечения сохранялись в течение всего периода исследования [17].

Добавление ипраглифлозина к текущей терапии также способствует улучшению гликемического профиля. Так, в исследованиях подтверждена эффективность ипраглифлозина в комбинации с метформином [18], в том числе и в Российской Федерации [19]. Комбинированная терапия ипраглифлозином и инсулином у пациентов с СД 2 способствует улучшению гликемического контроля и снижает потребность в инсулине [20].

В отличие от других представителей класса иНГЛТ-2, ипраглифлозин показал меньшую частоту гипогликемических состояний и урогенитальных инфекций [15].

Однако эффективность ипраглифлозина выходит за рамки гликемического контроля, что позволяет расширять список показаний к применению данного препарата, особенно у коморбидных пациентов.

Представленный обзор содержит последние данные о плейотропных эффектах ипраглифлозина в отношении дислипидемии и гиперурикемии, инсулинорезистентности (ИР) и массы тела, СН, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и рака у пациентов с СД 2.

### **Влияние ипраглифлозина на липиды и мочевую кислоту**

Дислипидемия является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что терапия статинами, направленная на снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от всех причин, значительное число случаев ИБС не предотвращается, что требует поиска новых подходов к профилактике и лечению. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BRIGHTEN с участием 129 японских пациентов с СД 2 прием 50 мг ипраглифлозина один раз в день ассоциировался с выраженным повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (+2,7 мг/дл), снижением уровня триглицеридов (ТГ) (-12,3 мг/дл), а также отсутствием повышения уровня ХС ЛПНП [21]. Проведенное в дальнейшем рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах позволило оценить эффективность приема 50 мг ипраглифлозина в отношении снижения уровня ХС ЛПНП среди 62 пациентов с СД 2. В группе лечения наблюдалось статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП, а также в сравнении с контрольной группой. Множественный регрессионный анализ среди всех испытуемых выявил изменение уровня ТГ ( $p=0,011$ ), уровня ХС ЛПНП ( $p=0,024$ ), а также изменение массы тела ( $p=0,006$ ) как независимого фактора, способствующего снижению ХС ЛПНП [22].

Исследование SPOTLIGHT оценивало эффективность и безопасность ипраглифлозина в добавлении его к пиоглитазону у пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2. На протяжении 24 нед пациенты полу-

чали 50 мг ипраглифлозина в сравнении с группой плацебо. Ипраглифлозин не влиял на общий холестерин сыворотки и свободные жирные кислоты, однако ТГ и трансаминазы значительно снизились в группе ипраглифлозина по сравнению с группой плацебо. Кроме того, уровень ХС-ЛПВП увеличился в группе ипраглифлозина [23].

Гиперурикемия на фоне СД 2 ассоциирована с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Объединенный анализ шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ипраглифлозина показал, что уровни мочевой кислоты в сыворотке крови были снижены после лечения ипраглифлозином по сравнению с группой плацебо [24].

Таким образом, прием ипраглифлозина у пациентов с СД 2 может способствовать повышению уровня ХС-ЛПВП и снижению уровней ТГ и мочевой кислоты.

### **Роль ипраглифлозина в снижении инсулинорезистентности и массы тела**

Основная причина СД 2 – ИР, которая является следствием как снижения экспрессии гена, кодирующего рецептор инсулина (INSR) на поверхности клетки, так и нарушения передачи сигнала [25]. ИР, связанная с ожирением, обусловлена дефектами передачи сигнала, которые дополняют имеющиеся дефекты рецептора инсулина [26, 27].

Исследование ILLUMINATE продемонстрировало значительное улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с СД 2, которым к предшествующей терапии метформином был добавлен ипраглифлозин: средние изменения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) в группах ипраглифлозина и плацебо составили -1,04 и -0,08 соответственно, что согласуется с скорректированной разницей между группами -0,81 (95% доверительный интервал – ДИ, -1,156 до -0,460;  $p < 0,001$  [18].

Снижение ИР в группе ипраглифлозина было показано и в исследовании PRIME-V, о чем свидетельствовало снижение уровня инсулина натощак и НОМА-IR в группе ипраглифлозина по сравнению с группой метформина [28].

Способность класса иНГЛТ-2 снижать массу тела является неоспоримым достоинством. Это происходит в основном за счет жировой массы, однако при этом уменьшается как подкожное, так и висцеральное жировое депо.

Исследование PRIME-V показало, что уменьшение площади общего и подкожного жира, массы тела, индекса массы тела и окружности талии было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина [38].

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований показал, что ипраглифлозин способствовал снижению массы тела по сравнению с плацебо, при этом средние различия в изменении массы тела варьировались от -1,04 до -2,80 кг [29].

### **Кардио- и нефропротекция при приеме ипраглифлозина**

СН представляет собой прогрессирующее и опасное для жизни состояние и нередко является серьезным осложнением СД 2, что снижает ожидаемую продолжительность жизни.

Крупных исследований сердечно-сосудистых исходов для ипраглифлозина не проводилось. Считается, что кардио- и нефропротекция иНГЛТ-2 является эффектом класса. Так, препараты продемонстрировали значительное снижение неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также замедление прогрессирования ХБП, что выходит за рамки их гипогликемического эффекта [30].

Прием некоторых препаратов из группы иНГЛТ-2 был связан со снижением риска госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин среди пациентов со стабильной СН [31, 32].

В доказательство кардиопротективных эффектов ипраглифлозина можно привести масштабное международное исследование CVD-REAL 2, в котором на ипраглифлозин приходилось 8% времени воздействия иНГЛТ-2. По результатам исследования были сделаны выводы, что прием иНГЛТ-2 связан со значительно более низким риском сердечно-сосудистых исходов, включая смерть, СН и атеротромботические события [33]. Кроме того, в ретроспективном когортном исследовании с включением 25 315 пациентов с СД 2, впервые получавших различные иНГЛТ-2 (в том числе и ипраглифлозин), сравнивались различные сердечно-сосудистые исходы. Было продемонстрировано, что риски развития стенокардии напряжения, СН, инфаркта миокарда, инсульта и фибрилляции предсердий были сопоставимы между отдельными иНГЛТ-2 [34].

Рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование EXCEED было проведено с целью оценки влияния ипраглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СД 2 и СН с сохраненной фракцией выброса. При анализе подгрупп у участников в возрасте  $\geq 70$  лет наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и снижение уровней N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) исходным уровнем NT-proBNP  $\geq 400$  пг/мл [35]. Это показывает, что ипраглифлозин может способствовать регрессии гипертрофии ЛЖ или снижению уровня NT-proBNP в отдельных случаях.

Кардиозащитная эффективность иНГЛТ-2 и лежащие в ее основе молекулярные механизмы, выходящие за рамки гликемического контроля, привлекли широкое внимание исследователей. В последнее время несколько исследований продемонстрировали участие микроРНК в развитии гипертрофии ЛЖ и СН, что позволило использовать их в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней [36, 37].

При изучении кардиопротективной роли ипраглифлозина при гипертрофии ЛЖ и профилей экспрессии микроРНК у крыс с СД/ожирением недиабетической

модели кардиомиопатии было показано, что препарат предотвращает гипертрофию ЛЖ и повышает выживаемость у крыс с СД/ожирением без какого-либо влияния на гликемический профиль. Лечение ипраглифлозином снижало уровень гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что могло способствовать снижению систолического артериального давления. Ипраглифлозин снижал жесткость сосудистой стенки и сосудистое сопротивление. Данное исследование идентифицировало отличающиеся профили экспрессии микроРНК ЛЖ у крыс с ожирением, предполагая, что микроРНК могут играть важную роль в развитии гипертрофии ЛЖ при артериальной гипертензии, а ипраглифлозин способствует замедлению прогрессии гипертрофии ЛЖ [38].

### Ипраглифлозин и неалкогольная жировая болезнь печени

Глобальная распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) среди населения в целом оценивается примерно в 25% и 5% и продолжает расти [39]. Существует тесная взаимосвязь между НАЖБП и диабетом: НАЖБП поражает до 70–80% людей с СД 2 [40, 41]. Поскольку расстройства, связанные с НАЖБП/НАСГ, тесно связаны с макрососудистыми событиями и гепатоканцерогенезом, которые сокращают ожидаемую продолжительность жизни пациентов с диабетом, чрезвычайно важно проводить ранние и соответствующие терапевтические вмешательства при СД 2, сочетающимся НАЖБП.

В ряде исследований недавно изучались возможные положительные эффекты иНГЛТ-2 у лиц с СД 2 и НАЖБП [42, 43]. Лечение иНГЛТ-2 в течение в среднем 24 нед было связано со значительным улучшением сывороточных уровней АЛТ и ГГТ и, что наиболее важно, с уменьшением абсолютного процента содержания жира в печени по оценке с помощью различных методов визуализации [44].

В исследовании STELLA-LONG TERM были включены пациенты с СД 2, в том числе с установленными диагнозами гепатита В или гепатита С, которым впервые был назначен ипраглифлозин. В группе пациентов с нарушенной функцией печени наблюдалось снижение ( $p < 0,001$ ) через 36 мес сывороточных уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (с 38,8 и 53,7 Ед/л до 29,3 и 37,7 Ед/л соответственно), ГГТ (с 75,4 до 51,7 Ед/л) и щелочной фосфатазы (с 254,8 до 234,5 Ед/л) по сравнению с исходными уровнями. Снижение индекса стеатоза печени (ИСП) через 36 мес было значительным ( $p < 0,001$ ) в подгруппах с исходным ИСП  $\geq 30$  или  $\geq 60$ . Следует отметить, что ипраглифлозин непрерывно способствовал улучшению показателей функции печени в течение 3 лет у пациентов с СД 2 с исходно нарушенной функцией. Однако частота нежелательных явлений была выше у пациентов с нарушенной функцией печени, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Среди нежелательных явлений встречались инфекции мочевыводящих путей, инфек-

ции половых органов и печеночная недостаточность [45].

Следует отметить, что тяжесть фиброза печени является наиболее значимым независимым фактором риска смертности и осложнений со стороны печени при НАЖБП [46, 47]. Таким образом, фиброз печени следует рассматривать как первичную конечную точку в клинических исследованиях лекарственных препаратов. Хорошо известно, что «эталонным» методом диагностики, а также оценки эффективности лечения НАСГ (при НАЖБП) является биопсия печени.

В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 25 человек оценивалось влияние ипраглифлозина у пациентов с СД 2, ожирением и НАЖБП с проведением биопсии печени. Исследование продемонстрировало уменьшение фиброза печени в результате лечения [48]. Уменьшение баллонирования гепатоцитов в группе ипраглифлозина стало еще одним важным открытием данного исследования. Известно, что класс иНГЛТ-2 и ипраглифлозин в частности подавляет окислительный стресс, что замедляет процессы апоптоза в клетках проксимальных канальцев почек [49, 50]. Но поскольку рецепторы иНГЛТ-2 не экспрессируются в гепатоцитах, снижение баллонирования гепатоцитов, вероятно, должно происходить за счет не-прямых эффектов. Так, имеются данные, что у пациентов с НАСГ часто наблюдаются гиперферритинемия, которая приводит к окислительному стрессу и активации воспалительных процессов [51]. У пациентов с СД 2, ожирением и НАЖБП наблюдалось значительное снижение концентрации ферритина в сыворотке крови в группе ипраглифлозина, что, возможно, также может быть механизмом предотвращения или снижения баллонирования гепатоцитов при НАЖБП [48].

Таким образом, ипраглифлозин может быть эффективен для лечения и профилактики НАСГ у пациентов с СД 2.

### Ипраглифлозин и рак

Во всем мире рак представляет собой серьезную растущую проблему со здоровьем: в 2020 г. были диагностированы 19,3 млн случаев [52]. Имеются подтверждающие данные, что пациенты с СД 2 подвержены большому риску развития рака [53].

Гипергликемия считается подходящим состоянием для развития и роста раковых клеток. Интересно, что для обеспечения высокой скорости гликолиза экспрессия НГЛТ и стереоспецифических белков-переносчиков глюкозы (GLUT) в раковых клетках выше, чем в нормальных клетках [54]. Было обнаружено, что при раке НГЛТ-1 избыточно экспрессируется в толстой кишке, поджелудочной железе, молочной железе и яичниках [55, 56], тогда как НГЛТ-2 – в легких, молочной железе, поджелудочной железе, предстательной железе и почках [57].

В одном из исследований изучалось влияние различных иНГЛТ-2 на жизнеспособность, миграцию и апоптоз различных линий раковых клеток *in vitro*. Ипра-

глифлозин, а также канаглифлозин и дапаглифлозин значительно ингибировали рост клеточных линий рака легкого (A-549), молочной железы (MCF7), колоректального рака (Caco-2), рака предстательной железы (Du-145), а также поджелудочной железы (Panс-1) в зависимости от дозы и времени воздействия. Антипролиферативный эффект ипраглифлозина и канаглифлозина был опосредован индукцией апоптоза в клеточной линии Du-145. Кроме того, ипраглифлозин и канаглифлозин ингибировали миграцию клеток и образование колоний в клеточной линии A-549 [58].

Рак молочной железы является одним из наиболее серьезных онкологических заболеваний, связанных с СД 2 и ожирением. Влияние ипраглифлозина на клетки рака молочной железы оценивалось в одном из недавно опубликованных исследований. Результаты показали, что ипраглифлозин ослабляет пролиферацию клеток рака молочной железы не только за счет ингибирования синтеза ДНК, но и за счет других механизмов, таких как апоптоз клеток [59].

Все представленные данные позволяют предположить о потенциальных клинических преимуществах иНГЛТ-2 в отношении ингибирования роста различных клеточных линий рака.

## Заключение

Сегодня иНГЛТ 2 являются предпочтительными препаратами для лечения СД 2 у пациентов с СН, ХБП, а

также наряду с агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – у лиц с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Ипраглифлозин (Суглат®) доказал свою эффективность в достижении и поддержании гликемического контроля, улучшении показателей липидного обмена, снижении инсулинорезистентности и массы тела, кардио- и нефропротекции. Кроме того, ипраглифлозин во многих исследованиях показал эффективность в отношении НАЖБП и фиброза печени, а также продемонстрировал антипролиферативные эффекты.

Терапия ипраглифлозином может способствовать улучшению гликемического контроля и быть эффективной в отношении компонентов метаболического синдрома. Потенциальные антипролиферативные эффекты требуют дальнейшего изучения, что, возможно, позволит применять данный препарат в комплексной терапии некоторых видов рака.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Спонсорство.** Публикация рукописи проведена при поддержке компании Astellas.

## Литература / References

- Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: An epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 2018; 391: 2430–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30314-3
- Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: An epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 165–73. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30431-9
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–21.  
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiologicheskie harakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021; 24 (3): 204–21 (in Russian).]
- Tsunekawa S, Kamiya H, Nakamura J. Different trends in causes of death in patients with diabetes between Japan and the USA. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 571–3. DOI: 10.1111/jdi.12962
- Scherübl H. Typ 2 Diabetes-mellitus und Krebsrisiko [Type 2 diabetes and cancer risk]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146 (18): 1218–25. German. DOI: 10.1055/a-1529-4521
- Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 556–77. DOI: 10.1038/s41574-020-0392-2
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–72.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422–34.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58 (3): 429–42.
- NICE Guidelines. Type 2 diabetes in adults: Management. 2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S125–S143.
- Elgebaly A, Abdelazeim N, Abdelazeim B et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Experimental Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129 (1): 56–72. DOI: 10.1055/a-0579-7860
- Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (2): 152–60. DOI: 10.1111/dom.12403
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in realworld clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin on Pharmacotherapy* 2018; 19 (3): 189–201. DOI: 10.1080/14656566.2017.1408792

18. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Obesity Metab* 2015; 17 (3): 304–8. DOI: 10.1111/dom.12331
19. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 2018; 146: 240–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
20. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabet Obesity Metab* 2016; 18 (12): 1207–16. DOI: 10.1111/dom.12745
21. Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y et al. Ipragliflozin improves glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol Int* 2015; 6: 8–18.
22. Bando Y, Tohyama H, Aoki K et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 6: 1–7.
23. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol Int* 2015; 6: 104–16. DOI: 10.1007/s13340-014-0182-y
24. Kashiwagi A, Sakatani T, Nakamura I et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J* 2018; 65 (7): 693–705. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0491
25. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957–969. DOI: 10.1172/JCI110
26. Bollag GE, Roth RA, Beaucloux J et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 5822–4. DOI: 10.1073/pnas.83.16.5822
27. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398–406. DOI: 10.1172/JCI113744
28. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 (8): 1990–5. DOI: 10.1111/dom.13750
29. Alkabbani W, Gamble JM. Profile of Ipragliflozin, an Oral SGLT-2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes: The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 3057–69. DOI: 10.2147/DDDT.S281602
30. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142 (17): e265–e286. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920
31. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
32. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
33. CVD-REAL Investigators and Study Group; Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (23): 2628–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009
34. Suzuki Y, Kaneko H, Okada A et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 67. DOI: 10.1186/s12933-022-01508-6
35. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022; 22 (4): 298–304. DOI: 10.1111/ggi.14363
36. Gomes CPC, Schroen B, Kuster GM et al. RNAs in heart failure. *Circulation* 2020; 141: 313–28.
37. Wehbe N, Nasser SA, Pintus G, et al. MicroRNAs in cardiac hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 4714.
38. Takasu T. The Role of SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin on Cardiac Hypertrophy and microRNA Expression Profiles in a Non-diabetic Rat Model of Cardiomyopathy. *Biol Pharm Bull* 2022; 45 (9): 1321–31. DOI: 10.1248/bpb.b22-00289
39. Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672–82.
40. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 997–1006. DOI: 10.1016/j.dld.2015.08.004
41. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
42. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2020. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.12.007
43. Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A systematic review of newer antidiabetic agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 65–79. DOI: 10.1177/1060028020935105
44. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites* 2020; 11 (1): 22. DOI: 10.3390/metabo11010022
45. Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Endocr J* 2021. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0765
46. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
47. Dulai PS, Singh S, Patel J et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557–65.
48. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 2022; 6 (1): 120–32. DOI: 10.1002/hep4.1696
49. Hosokawa K, Takata T, Sugihara T et al. Ipragliflozin ameliorates endoplasmic reticulum stress and apoptosis through preventing ectopic lipid deposition in renal tubules. *Int J Mol Sci* 2019; 21: 190.
50. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2019; 9: 14754.
51. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448–57.
52. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
53. Garg S, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Meta* 2014; 16 (2): 97–110. DOI: 10.1111/dom.12124
54. Benedetti R, Benincasa G, Glass K et al. Effects of novel SGLT2 inhibitors on cancer incidence in hyperglycemic patients. *Pharmacol Res* 2021; 106039. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106039
55. Casneuf V, Fonteyne P, Damme N et al. Expression of SGLT1, Bel-2 and p53 in primary pancreatic cancer related to survival. *Cancer Invest* 2008; 26 (8): 852–9. DOI: 10.3892/ol.2017.7218
56. Guo G, Cai Y, Zhang B et al. Overexpression of SGLT1 and EGFR in colorectal cancer showing a correlation with the prognosis. *Med Oncol* 2011; 28 (1): 197–203.
57. Wright E. SGLT2 and cancer. *Pflugers Arch* 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s00424-020-02448-4
58. Bardaweel S, Issa A. Exploring the Role of Sodium-Glucose Cotransporter as a New Target for Cancer Therapy. *J Pharm Pharm Sci* 2022; 25: 253–65. DOI: 10.18433/jpps32879
59. Komatsu S, Nomiya T, Numata T et al. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation. *Endocr J* 2020; 28; 67 (1): 99–106. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0428



#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Петунина Нина Александровна** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: napetunina@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Nina A. Petunina** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: napetunina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Кузина Ирина Александровна** – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mia986@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Irina A. Kuzina** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mia986@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Тельнова Милена Эдуардовна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

**Milena E. Telnova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

**Гончарова Екатерина Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: goncharova\_ev@list.ru ORCID: 0000-0001-7025-8427

**Ekaterina V. Goncharova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: goncharova\_ev@list.ru ORCID: 0000-0001-7025-8427

**Мартirosян Нарине Степановна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0202-1257; E-mail: narinarine@mail.ru

**Narine S. Martirosyan** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: narinarine@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0202-1257

**Щетинина Анна Олеговна** – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivaninskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7658-7053

**Anna O. Shchetinina** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivaninskaya@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-7658-7053

Поступила в редакцию / Received: 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 24.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Влияние сахароснижающих препаратов на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Я.А. Эль-Тарави, Э.С. Рассадина, В.С. Кузенкова, Т.С. Кокорина, А.И. Дзарасова, Э.Т. Рогава, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
[narinarine@list.ru](mailto:narinarine@list.ru)

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) и гипергликемия являются независимыми факторами риска заболеваемости, тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции. В статье рассмотрены особенности течения COVID-19 у пациентов с СД. Хроническая гипергликемия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, состоянием гиперкоагуляции, что усугубляет течение вирусной инфекции. COVID-19, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском манифестации СД, вирус SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. Сахароснижающая терапия, влияя на различные звенья патогенеза СД и снижая уровень гликемии, потенциально может снизить риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, COVID-19, сахароснижающая терапия.

**Для цитирования:** Эль-Тарави Я.А., Рассадина Э.С., Кузенкова В.С. и др. Влияние сахароснижающих препаратов на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 27–36. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00253

## Impact of hypoglycemic drugs on the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus

Yasmin Ahmed Ali El-Taravi, Emiliya S. Rassadina, Valeriya S. Kuzenkova, Tatiana S. Kokorina, Alina I. Dzarasova, Ella T. Rogava, Irina A. Kuzina, Narine S. Martirosyan, Nina A. Petunina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
[narinarine@list.ru](mailto:narinarine@list.ru)

## Abstract

Diabetes mellitus and hyperglycemia are independent risk factors for morbidity, severe course, and adverse outcomes of a novel coronavirus infection. The article discusses the features of the course of COVID-19 in patients with diabetes. Chronic hyperglycemia is associated with endothelial dysfunction, increased expression of pro-inflammatory cytokines, and a hypercoagulable state that aggravates the course of a viral infection. In turn, COVID-19 is associated with an increased risk of manifestation of diabetes mellitus, the SARS-CoV-2 virus can act as a potential trigger agent. There are still a number of unresolved questions, in particular, whether the virus can cause the manifestation of a special type of diabetes. No less relevant is the issue of optimal hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and COVID-19. Hypoglycemic therapy, by influencing various links in the pathogenesis of diabetes mellitus and lowering the level of glycemia, can potentially reduce the risks of complications and severe course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, COVID-19, hypoglycemic therapy.

**For citation:** El-Taravi Ya.A., Rassadina E.S., Kuzenkova N.S. et al. Impact of hypoglycemic drugs on the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 27–36. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00253

## Введение

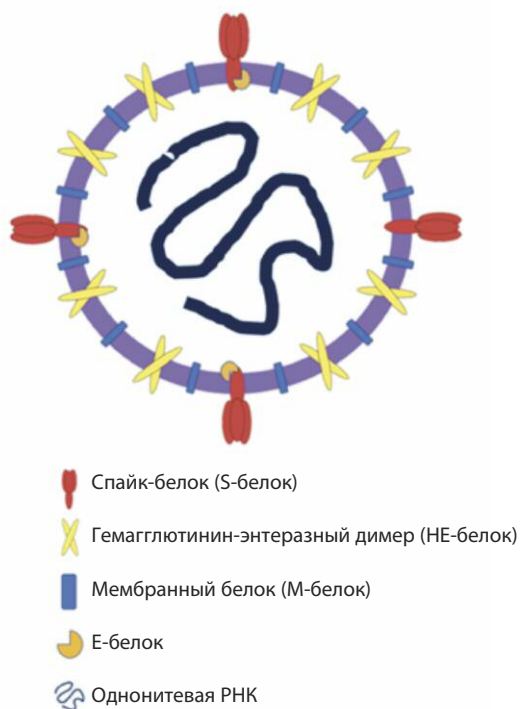
Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и впервые зарегистрированная в Ухане (Китай) в декабре 2019 г., к моменту данной публикации насчитывает более 880 млн случаев. Пациенты с сахарным диабетом (СД) в анамнезе (преимущественно пациенты, склонные к гипергликемии) подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 и смерти [1]. Кроме того, гипергликемия и связанные с ней поздние осложнения СД (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, хроническая болезнь почек – ХБП, синдром диабетической стопы и пр.) также увеличивают смертность от COVID-19 [2]. Пандемия коронави-

русной инфекции COVID-19 представляет серьезную опасность для пациентов с любым типом СД, поэтому понимание базовых аспектов патофизиологической связи СД и коронавирусной инфекции важно для подбора оптимальной тактики лечения этой группы пациентов. Именно это и стало целью данной обзорной работы.

SARS-CoV-2 – одноцепочечный (+)РНК-вирус, содержащий в составе оболочки различные белки генерации S, HE, M, E (рис. 1) [3]. Вирус проникает в клетки человека при помощи S-белка – гликопротеина, связывающегося с рецепторным аппаратом на поверхности различных клеток организма человека.

Рис. 1. Схематичная структура вируса SARS-CoV-2 (авторский рисунок).

Fig. 1. Scheme of the SARS-CoV-2 structure [original picture].



Известно, что патогенез коронавирусной инфекции, хорошо описанный в работе S. Sarkar и соавт. [3], тесно связан с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) на уровне реализации ангиотензинов (рис. 2). Так, ангиотензин I (Анг I) под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II (Анг II). Тот, в свою очередь, действует на клетки через ангиотензиновый рецептор 1-го типа,

вызывая вазоконстрикцию, оказывая провоспалительный эффект и вызывая фиброз тканей. Его нейтрализация осуществляется через АПФ2, конвертирующий Анг II в Анг (1-7). У последнего эффекты, противоположные эффектам Анг II: Анг II через рецептор MasR оказывает вазодилатирующий и противовоспалительный эффекты, уменьшает фиброз тканей.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через АПФ2 при помощи совместно с ним экспрессируемой трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (ТМСП2Т). АПФ2, связанный с коронавирусом, не может выполнять свою функцию нейтрализации Анг II, что ведет к усилению вазоконстрикции, провоспалительного эффекта, пролиферации клеток и фиброзу тканей. Также вирус, проникая в клетку, влияет на экспрессию ряда генов и ускоряет созревание других поступающих вместе с ним вирусных частиц.

Ключевая связь АПФ2, SARS-CoV2 и СД состоит в уровне экспрессии первого в различных тканях. Так, АПФ2 и ТМСП2Т высоко экспрессируются в эндокринных клетках поджелудочной железы [4]. Таким образом, поджелудочная железа рассматривается как одна из мишеней для COVID-19, а дисбаланс в работе β-клеток значительно ухудшает течение болезни. Возможная схема патогенеза коронавирусной инфекции у пациентов с СД представлена на рис. 3 [5]. Инфекция COVID-19 приводит к увеличению содержания провоспалительных цитокинов и токсичных метаболитов в крови, изменению активности NK-клеток и связанного с ним интерферона гамма (ИФН-γ), увеличению проницаемости сосудов в тканях. Активация иммунитета и провоспалительных цитокинов у ряда пациентов приводит к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности, сопровождающей тяжелое течение болезни. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 увеличивает выработку

Рис. 2. Схематичный механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки и его воздействие через РААС (адаптировано из [2]).

Fig. 2. Scheme of the mechanism underlying the SARS-CoV-2 entry and its impact through the RAAS [adapted from [2]].

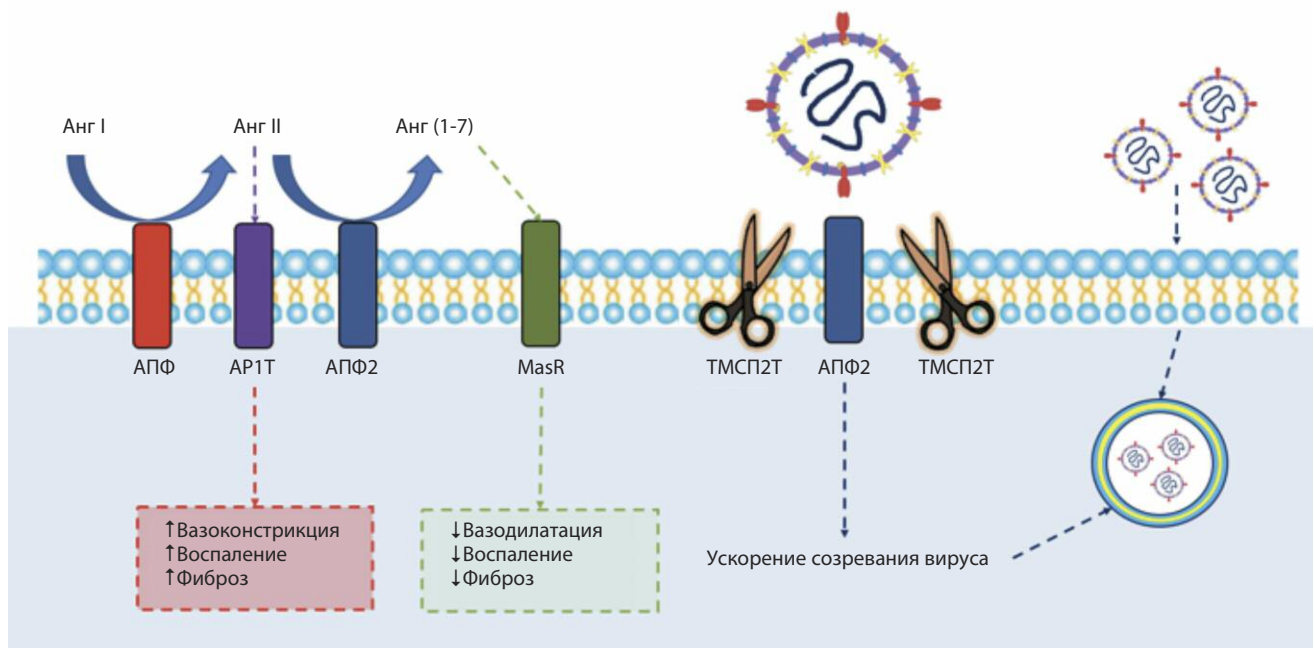
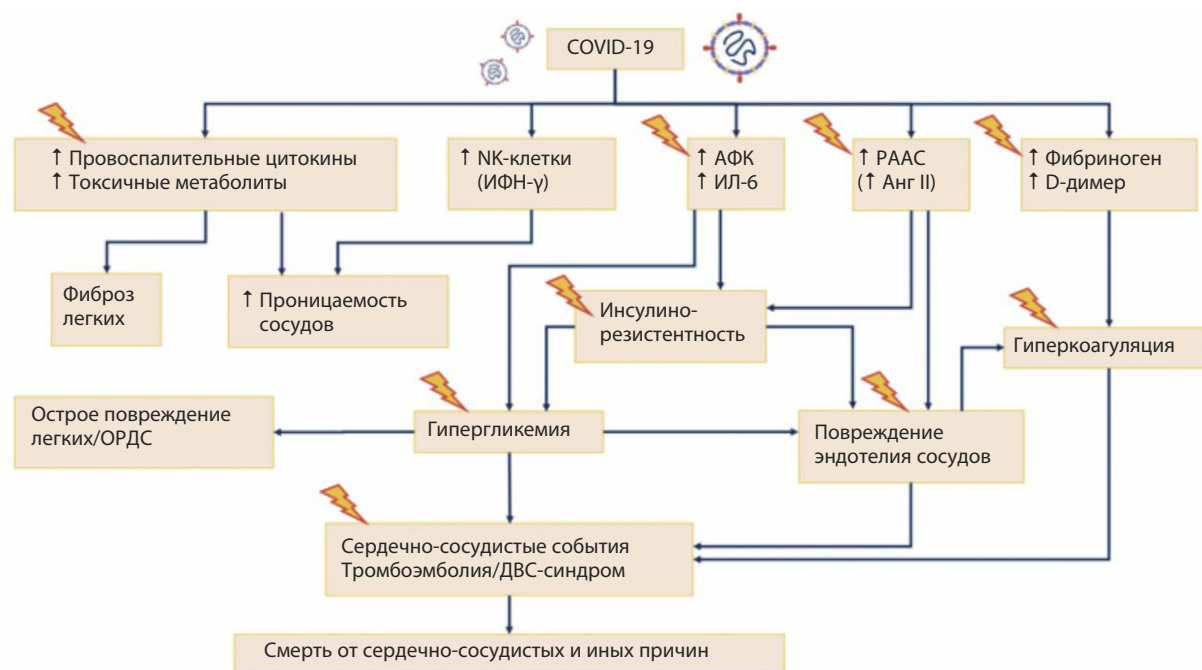


Рис. 3. Патогенез коронавирусной инфекции у пациентов с СД (адаптировано из [5]).  
Fig. 3. Pathogenesis of coronavirus infection in patients with DM [adapted from [5]].



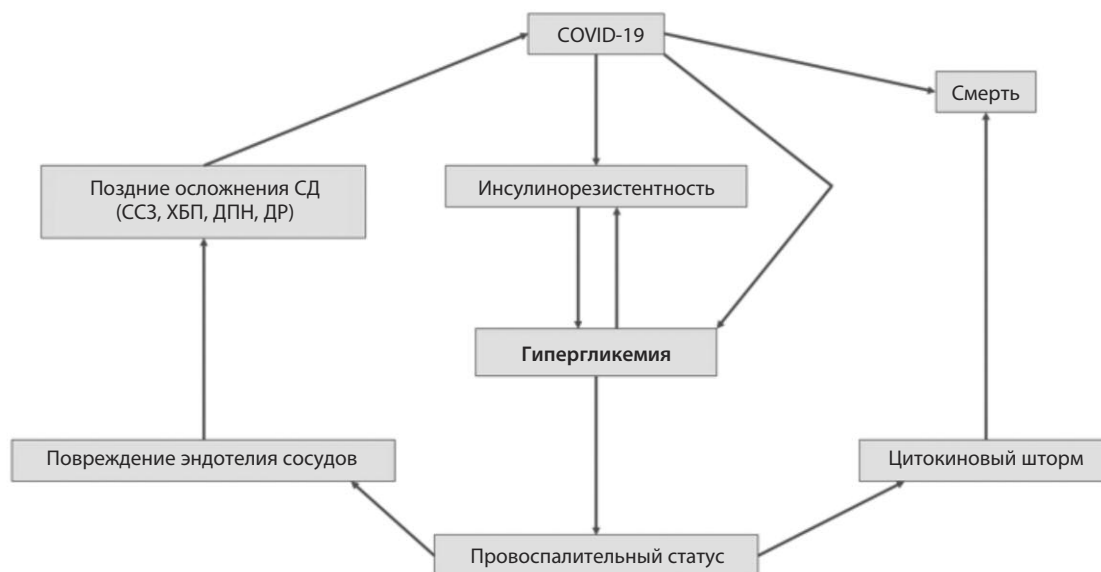
активных форм кислорода (АФК), что на провоспалительном фоне усиливает фиброз в легких и приводит к острому повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [6]. Согласно данным J. Luther и соавт. [7], продукция АФК и вирусная активация РААС усугубляют имеющиеся у большой группы пациентов с СД инсулинорезистентность, гипергликемию и эндотелиальную дисфункцию. Все эти факторы способствуют развитию у пациентов жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий, тромбоэмболии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Инфекция COVID-19 ускоряет коагуляцию крови через увеличение содержания фибриногена и D-димера, что на фоне поврежденного эндотелия также ведет к тромбоэмболии, ДВС-синдрому, неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам и смерти.

Гипергликемия является независимым предиктором исходов заболеваемости и смертности у пациентов с СД 1 и 2-го типов [1], а также играет одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19. Хроническая гипергликемия у пациентов с плохим контролем диабета активизирует некоторые патологические механизмы в организме, а SARS-CoV-2, действуя на те же механизмы, частично отображенные на рис. 3, усугубляет течение заболевания. Хроническая гипергликемия приводит к эндотелиальной дисфункции и лежит в основе патогенеза поздних осложнений СД: ССЗ, повреждения почек с исходом в ХБП, диабетической полинейропатии (ДПН) и ретинопатии (ДР). Поражение сердца и почек ухудшает исходы COVID-19 у пациентов с СД [1]. Также повреждение эндотелия связано с явлениями гиперкоагуляции у пациентов с СД, что повышает риски тромбоэмболии и ДВС-синдрома на

фоне коронавирусной инфекции. На основании приведенных данных составлен «порочный круг» гипергликемии при СД и COVID-19 (рис. 4).

В ходе исследования D. Vojkova и соавт. показано, что ингибирование потока глюкозы с помощью 2-дезоксид-глюкозы предотвращает репликацию SARS-CoV-2 в клеточной линии аденокарциномы толстой кишки [8]. В ходе этого исследования было оценено влияние инфекции SARS-CoV-2 на метаболизм и функцию моноцитов человека. Применение 2-дезоксид-глюкозы блокировало репликацию вируса, а также индуцированное SARS-CoV-2 увеличение экспрессии АПФ2, интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИФН- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\lambda$  в моноцитах. Лечение олигомицином, напротив, привело к увеличению вирусной нагрузки, экспрессии АПФ2 и ИЛ-1 $\beta$ , а также ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6,  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\lambda$  ИФН в моноцитах. Эти данные показывают, что прохождение углерода в процессе гликолиза необходимо для репликации SARS-CoV-2 и индуцированного с SARS-CoV-2 иммунного ответа моноцитов [9]. Пациенты с повышенным уровнем глюкозы в крови более восприимчивы к инфекции COVID-19, поскольку гипергликемия способствует репликации вируса и экспрессии цитокинов. А они, в свою очередь, способствуют дисфункции Т-клеток и гибели эпителиальных клеток легких. Эти данные могут объяснять, почему неконтролируемый диабет может привести к нарушению адаптивного иммунного ответа и дисфункции легких у пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании из более чем 7 тыс. пациентов с COVID-19 с СД в анамнезе и без него было показано, что неконтролируемый уровень глюкозы в крови напрямую коррелирует с худшим прогнозом и более высокой смертностью [10].

Рис. 4. «Порочный круг» гипергликемии при СД и COVID-19 (авторский рисунок).  
 Fig. 4. "Vicious circle" of hyperglycemia in patients with DM and COVID-19 [original picture].



Таким образом, несомненна связь между инфекцией COVID-19 и СД. С одной стороны, пациенты с СД, находясь в группе риска, подвержены более высокому риску развития осложнений инфекции. С другой стороны, сам SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19.

#### Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Для лечения СД 2-го типа широко используются иДПП-4. Механизм действия иДПП-4 основан на физиологии инкретиновых гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП), секретирующихся из клеток желудочно-кишечного тракта. ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются и инактивируются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), которая широко экспрессируется на поверхности многих клеток (лимфоцитах, адипоцитах, иммунных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках легких). ГПП-1 и ГИП в поджелудочной железе увеличивают секрецию инсулина глюкозозависимым образом из  $\beta$ -клеток и снижают секрецию глюкагона из  $\alpha$ -клеток, приводя к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Снижение постпрандиальной секреции инкретинов (ГПП-1, ГИП) и инсулина представляет собой один из ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе СД 2-го типа [11]. Ингибирование ДПП-4 предотвращает инактивацию ГПП-1 и ГИП, стимулирует секрецию инсулина и ингибирует секрецию глюкагона глюкозозависимым образом со значительно меньшим риском развития гипогликемии, чем другие антидиабетические препараты. Кроме того, иДПП-4 нейтральны в отношении массы тела. Основ-

ными представителями этого класса являются ситаглиптин, саксаглиптин, вильдаглиптин, линаглиптин, тенелиглиптин и алоглиптин.

На заре пандемии появлялись данные, что ДПП-4 может быть рецептором к вирусу SARS-CoV-2. Сообщалось, что ДПП-4 может выступать в качестве функционального рецептора, облегчающего проникновение вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS) через домен спайкового гликопротеина S1b [12]. Учитывая сходство между MERS и другими коронавирусами, было высказано предположение, что связанный с мембраной человеческий ДПП-4 также может являться функциональным рецептором SARS-CoV-2. Однако данная теория не получила подтверждения. Недавно были идентифицированы естественные полиморфизмы гена ДПП-4, которые отрицательно влияют на клеточное проникновение MERS [13]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что экспрессия ДПП-4 в дыхательных путях человека может способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 непосредственно в дыхательные пути [13]. Для проверки данной гипотезы была исследована пространственная и клеточная локализация ДПП-4, ее связь с ближневосточным респираторным синдромом: в дыхательных путях человека иммунореактивная ДПП-4 локализовалась в иммунных и эндотелиальных клетках, пневмоцитах, мезотелии плевры и лимфатических сосудах [13]. Если вирус SARS-CoV-2 и способен взаимодействовать с ферментом ДПП-4 в качестве корецептора, то это взаимодействие не такое сильное, как с АПФ2, наиболее важного корецептора, используемого вирусом для проникновения в клетки [14].

С другой стороны, ряд исследований продемонстрировал положительное влияние иДПП-4 на исходы COVID-19. В серии случаев, включавшей 387 пациентов,

использование иДПП-4 было связано с более низким уровнем смертности независимо от сопутствующих заболеваний [15]. В многоцентровом ретроспективном исследовании «случай–контроль» применение иДПП-4 (ситаглиптина) было связано со снижением смертности от COVID-19 и с меньшим риском необходимости в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и интенсивной терапии [16]. Аналогичным образом, в исследовании Н. Nafakhi и соавт. использование иДПП-4 было связано с уменьшением продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [17]. Тем не менее противоположные результаты были получены при ретроспективном анализе R. Dalan и соавт.: среди пациентов, получавших иДПП-4, наблюдались более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты [18]. Кроме того, в когорте больных с СД пациенты, принимавшие иДПП-4, чаще нуждались в ИВЛ.

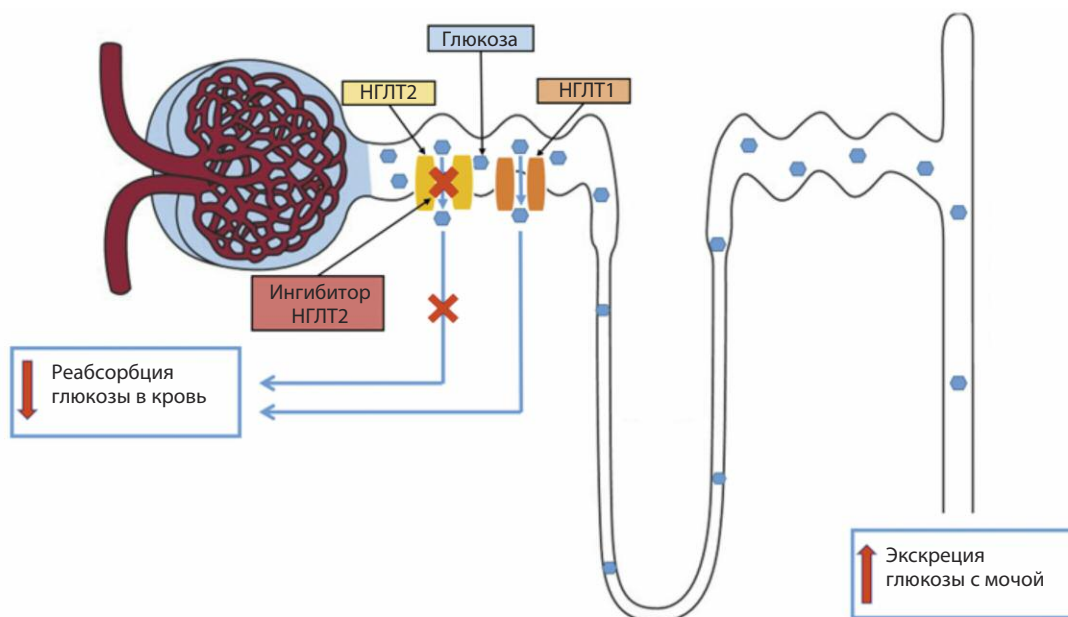
Последние исследования опровергают гипотезу, что применение иДПП-4 может защитить от COVID-19. Систематический обзор и метаанализ 10 исследований показал, что применение иДПП-4 не связано с негативными исходами при COVID-19 (высокая смертность и высокая степень тяжести заболевания), следовательно данные препараты не изменяют тяжесть заболевания и не влияют на смертность от COVID-19 [19]. Также были получены данные, что такие факторы, как возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, ССЗ и уровень глюкозы в крови при поступлении не влияют на связь между применением иДПП-4 и негативными исходами при COVID-19 [19]. Вдобавок из метаанализа подгрупп было выявлено, что величина риска, связанного с применением иДПП-4, была выше в исследованиях с европейскими популяциями по сравнению с азиатскими популяциями [19]. В другом метаанализе, включавшем 18 исследований, также не выявили существенной разницы в смертности от COVID-19 между пациентами с СД, принимавшими иДПП-4, и лицами, не использующими их [20]. Накопленные к настоящему времени данные о связи между иДПП-4 и исходами пациентов с СД и COVID-19 показали определенную степень неоднородности в исследованиях. В целом терапия иДПП-4 нейтрально влияет на течение COVID-19.

**Агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1).** Известно, что секреция ГПП-1 увеличивается не только в ответ на глюкозу, но и воспалительные стимулы (такие как эндотоксин, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6). У пациентов с сепсисом определяются высокие уровни циркулирующего ГПП-1, которые коррелируют со степенью тяжести сепсиса и смертностью [21]. В исследованиях на культивируемых макрофагах лечение эксенатидом привело к снижению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Применение аГПП-1 у мышей, зараженных респираторно-синцитиальным вирусом, связано со значительным снижением продукции провоспалительных цитокинов и ослаблении воспаления в респираторном эпителии [22]. Эти противовоспалительные эффекты

аГПП-1 были подтверждены *in vivo* у пациентов с СД 2-го типа и ожирением: назначение эксенатида снизило экспрессию генов, кодирующих ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , JNK-1 и уменьшило концентрацию ИЛ-6 у 24 пациентов с СД 2-го типа и ожирением [23]. Кроме того, внутривенные инфузии экзогенных ГПП-1, эксенатида и лираглутида, привели к улучшению гликемического контроля, низкому риску гипогликемии и снижению доз инсулина (несколько небольших клинических испытаний, проведенных в условиях отделения анестезиологии и реанимации) [23]. Хороший гипогликемический и противовоспалительный эффект аГПП-1 открывает терапевтические возможности для применения аГПП-1, самостоятельно и в комбинации, у пациентов с бессимптомным или нетяжелым течением коронавирусной инфекции и СД 2-го типа. Однако такие побочные эффекты как тошнота и рвота могут усилить имеющуюся дегидратацию у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [24].

**Метформин.** Согласно результатам ряда исследований, прием метформина у пациентов с СД связан со статистически значимым снижением смертности от коронавирусной инфекции [20, 25, 26]. Метаанализ С. Kow и соавт., включивший 5 исследований с общим числом пациентов с СД 2-го типа, которые были госпитализированы с коронавирусной инфекцией, 8 121 человек, выявил значимое снижение смертности среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с теми, кто его не принимал (отношение шансов – ОШ 0,62; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,89) [26]. Метаанализ С. Kan и соавт. также продемонстрировал снижение смертности у пациентов с СД 2-го типа, которые принимали метформин, по сравнению с теми пациентами, кто его не принимал (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86;  $p=0,001$ ) [20]. Вероятнее всего, такие результаты связаны с рядом антипролиферативных и иммуномодулирующих эффектов метформина. Метформин – прямой активатор АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [27]. При активации АМПК метформином происходит фосфорилирование рецептора Анг II и изменение его конформации, что препятствует связыванию SARS-CoV-2 с рецептором и его проникновению в клетку. Кроме того, фосфорилирование Анг II продлевает его период полужизни, что способствует его противовоспалительному эффекту. Ассоциированное с метформином увеличение экспрессии Анг II и его стабильности может предотвратить повреждение поджелудочной железы и возникновение новых случаев СД у пациентов с COVID-19 [28]. Метформин действует напрямую на вакуолярную АТФ-азу и Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменник, которые являются первичными регуляторами эндосомального pH, и, соответственно, повышает pH внутри эндосомы и, тем самым, препятствует выходу вируса из эндосомы и останавливает его распространение [29]. Кроме того, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты метформина связаны с подавлением оксидативного стресса, снижением экспрессии генов, кодирующих ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и подавлением цитокинового шторма. Важно помнить, что метформин повышает

Рис. 5. Механизм действия ингибиторов НГЛТ2.  
 Fig. 5. Mechanism of action of SGLT2 inhibitors.



риск развития лактатацидоза, который коррелирует с высокими дозами (>2 г/сут) метформина, сниженной функцией почек и степенью тяжести COVID-19 [30].

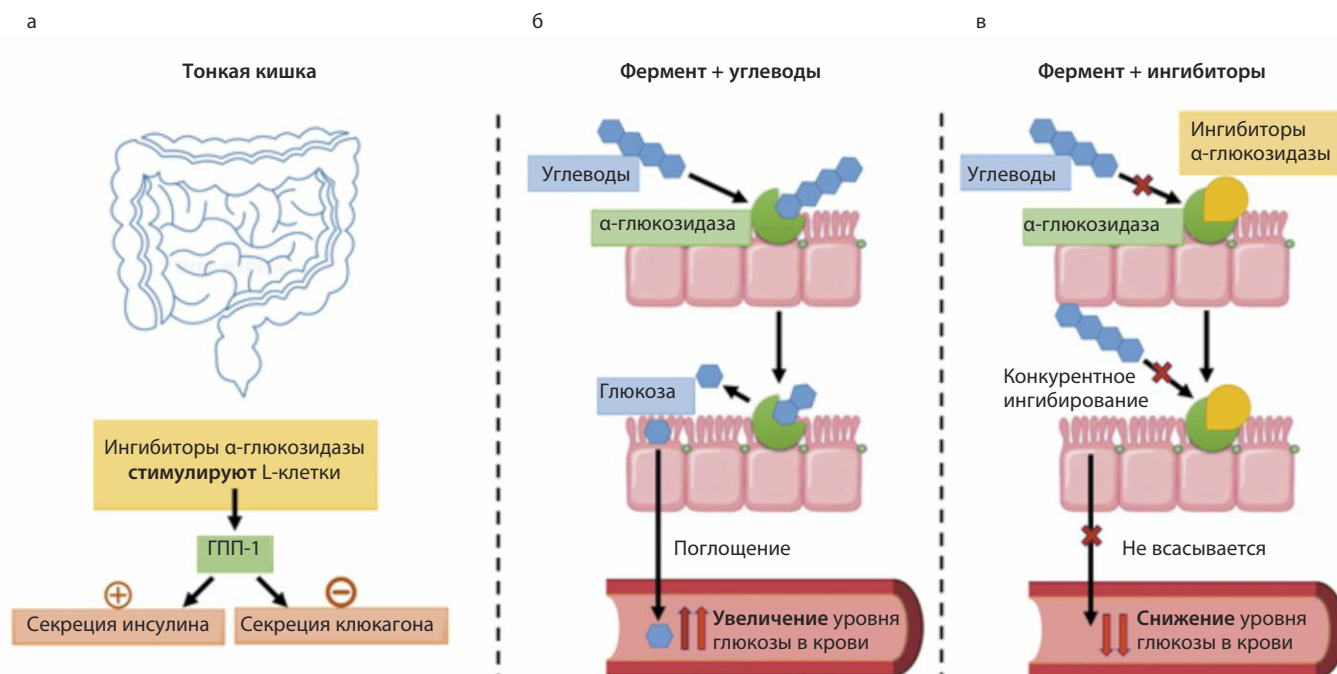
**Препараты сульфонилмочивины (ПСМ).** Согласно результатам метаанализа С. Кап и соавт., применение ПСМ у пациентов с СД 2-го типа и коронавирусной инфекцией, продемонстрировало снижение смертности по сравнению с теми, кто не применял ПСМ (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86;  $p=0,001$ ) [20]. Лежащий в основе этого механизм не известен, у ПСМ нет очевидного прямого эффекта на вирус SARS-CoV-2. Однако необходимо помнить, что применение ПСМ связано с высоким риском развития гипогликемии, поэтому у пациентов с коронавирусной инфекцией, принимающих ПСМ, необходим тщательный мониторинг глюкозы.

**Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2).** Ингибиторы НГЛТ2 – класс сахароснижающих препаратов с множественными плейотропными эффектами, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями. В условиях отсутствия почечной патологии вся отфильтрованная глюкоза подвергается реабсорбции в почечных канальцах, и, следовательно, глюкоза в моче отсутствует. За реабсорбцию глюкозы отвечают НГЛТ1 и НГЛТ2, которые располагаются в проксимальном извитом канальце нефрона. Помимо эпителия проксимальных канальцев, НГЛТ2 расположены в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы и в мозжечке, а НГЛТ1 более широко представлены в почках, кишечнике, сердце, легких и скелетных мышцах. При СД повышается экспрессия НГЛТ2 в клетках эпителия канальцев, что приводит к повышенной реабсорбции глюкозы почками и повышению ее содержания в крови. Ингибирование НГЛТ2 посредством экскреции глюкозы с мочой (рис. 5) уменьшает уровень гликемии,

снижает массу тела, значительно снижает артериальное давление, а также способствует кардиопротективному и нефропротективному действию данной группы препаратов у пациентов с СД 2-го типа [31].

Хотя основное действие ингибиторов НГЛТ2 направлено на снижение реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальном извитом канальце почки, было показано, что они также способствуют смещению энергетического метаболизма на повышенную зависимость от окисления липидов при снижении зависимости от глюкозы и ингибировании гликолиза [32]. Этот механизм может быть особенно важен при COVID-19, поскольку репликация вируса SARS-CoV-2 может зависеть от гликолитического пути, стимулирующего липогенез, который, по-видимому, является одним из ключевых факторов повреждения клеток. Также ингибиторы НГЛТ2 улучшают функцию эндотелия, вероятно, из-за снижения окислительного стресса, оказывают противовоспалительное действие, снижая уровни С-реактивного белка и ИЛ-6, и уменьшают внеклеточный объем жидкости у пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью. Таким образом, ингибиторы НГЛТ2 могут потенциально благоприятно влиять на некоторые процессы, которые нарушаются во время COVID-19. Такое восстановление метаболизма может помочь предотвратить мультиорганное повреждение в условиях COVID-19, в том числе у госпитализированных пациентов со средней тяжестью заболевания. Важно отметить, что ингибиторы НГЛТ2 могут быть наиболее эффективными у пациентов с наибольшим риском осложнений после COVID-19, т.е. у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями. Так, в ретроспективном исследовании R. Dalan и соавт. показано, что применение ингибиторов НГЛТ2 было связано с более низким риском ИВЛ у пациентов с СД [18].

Рис. 6. Роль ИАГ в контроле постпрандиальной гипергликемии; а – стимуляция в тонкой кишке L-клеток ИАГ и секреция ГПП-1 из нижней части тонкой кишки; б – гидролиз углеводов  $\alpha$ -глюкозидазой вдоль щеточной каемки тонкой кишки, высвобождение глюкозы и ее всасывание, приводящее к повышению уровня глюкозы в крови; в – конкурентное ингибирование  $\alpha$ -глюкозидазы, ограничение гидролиза углеводов и изменение всасывания глюкозы, приводящее к снижению постпрандиального уровня глюкозы в крови (адаптировано из [37]).  
 Fig. 6. Role of AGIs in management of postprandial hyperglycemia; (A) stimulation of L cells in the small intestine with AGI and GLP-1 secretion in the lower part of the small intestine; (B) hydrolysis of carbohydrates by  $\alpha$ -glucosidase along the brush border of the small intestine lining, glucose release and absorption resulting in the increase in blood glucose levels; (C) competitive  $\alpha$ -glucosidase inhibition, restriction of carbohydrate hydrolysis and alteration of glucose absorption resulting in the decrease in postprandial blood glucose levels (Adapted from [37]).



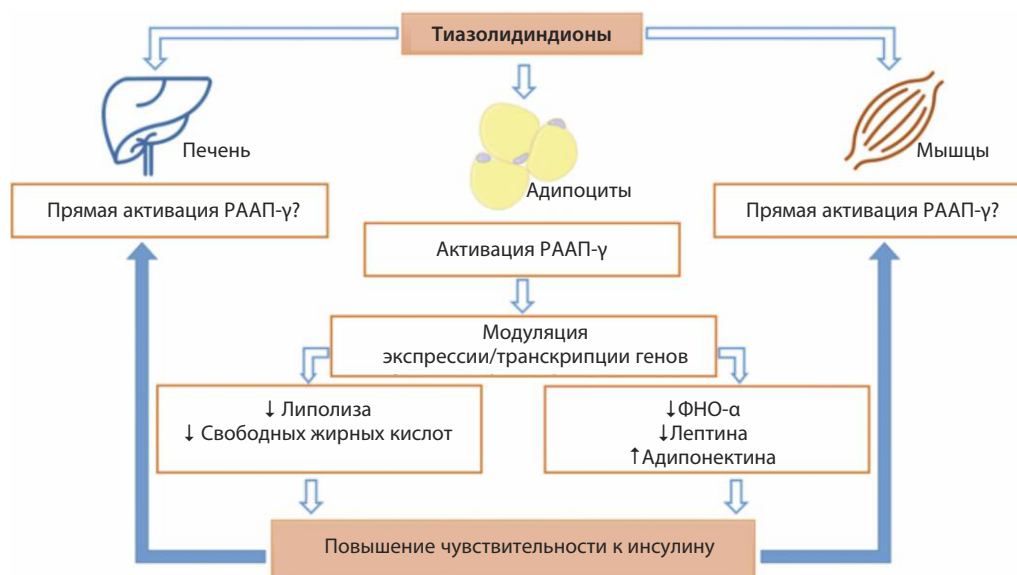
В исследовании А. Kahkoska и соавт. сравнивали применение агонистов рецептора ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ2 по сравнению с использованием иДПП-4 среди взрослого населения с COVID-19. Исследователи пришли к выводу, что использование как агонистов ГПП-1, так и ингибиторов НГЛТ2 было связано с более низкой 60-дневной смертностью по сравнению с использованием иДПП-4, а также снижением общей смертности, госпитализации и уменьшением количества случаев попадания в отделения неотложной помощи [33]. Несмотря на наличие исследований, где доказывается положительное влияние от применения НГЛТ2, имеются опасения, что данные препараты могут увеличить риск гиповолемии, острого повреждения почек и кетоацидоза у пациентов с COVID-19. Однако результаты исследования DARE-19 показали безопасность применения ингибиторов НГЛТ2. В DARE-19, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, оценивалась эффективность и безопасность ингибитора НГЛТ2 (дапаглифлозина) у пациентов с COVID-19. В исследовании дапаглифлозин хорошо переносился, при этом частота серьезных нежелательных явлений (включая острое повреждение почек) была численно ниже у пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо [34]. Несмотря на положительные эффекты ингибиторов НГЛТ2, было показано, что они повышают экспрессию АПФ2 в почках, в связи с чем было

сделано предположение, что данные препараты могут влиять на восприимчивость к COVID-19 [35]. Однако в метаанализе было продемонстрировано, что этот класс сахароснижающих препаратов не влияет на риск развития инфекции верхних или нижних дыхательных путей, гриппа, вирусной инфекции или острых респираторных заболеваний [36]. Таким образом, хорошо известны кардио- и нефропротекторные эффекты ингибиторов НГЛТ2, которые могут иметь потенциальные преимущества при коронавирусной инфекции. Однако необходимо учитывать риски применения ингибиторов НГЛТ2 у пациентов с тяжелым течением COVID-19. У амбулаторных пациентов с COVID-19 необходимо также учитывать факторы, которые могут увеличить риск развития диабетического кетоацидоза, а именно потерю жидкости из-за диареи или снижения аппетита во время заболевания.

**Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (ИАГ).** Альфа-глюкозидаза – это лизосомальный фермент, ответственный за гидролитическое расщепление глюкозидных связей от процесса переваривания углеводов и до сборки гликопротеинов. ИАГ могут снижать уровень глюкозы в крови и приводить к подавлению постпрандиальной гипергликемии, ответственной за развитие диабета и ожирения. Почти все ИАГ структурно напоминают дисахариды или олигосахариды и могут связываться с активным центром  $\alpha$ -глюкозидазы, образуя



Рис. 7. Механизм действия ТЗД. РААП-γ-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-γ (адаптировано из [40]).  
 Fig. 7. Mechanism of action of TZDs. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ); tumor [adapted from [40]]



комплексы с более сильным средством, чем у углеводного α-глюкозидазного комплекса [37]. Это приводит к конкурентному ингибированию активности α-глюкозидазы и уменьшает гидролиз углеводов и всасывание глюкозы в тонкой кишке (рис. 6). Также ИАГ могут способствовать стимуляции секреции ГПП-1, которая помогает снизить постпрандиальную гипергликемию, способствуя увеличению секреции инсулина и ингибируя секрецию глюкагона. Побочные эффекты ИАГ связаны с задерживанием переваривания сложных углеводов, следовательно, непереваренные дисахариды остаются в просвете кишечника и могут вызывать метеоризм, диарею и боль в животе. Наиболее распространенными ИАГ являются акарбоза, воглибоза и миглитол. Поверхностный S-белок вируса SARS-CoV-2 сильно гликозилирован, поэтому вмешательство в процесс гликозилирования представляет собой потенциальный подход к лечению пациентов с СД и COVID-19. В одном из исследований было показано, что 24 пациента, принимавших ИАГ, имели более низкий риск тяжелых клинических событий COVID-19 [20]. В другом, более крупном исследовании, также продемонстрировано, что применение ИАГ у пациентов с СД 2-го типа связано со снижением риска развития COVID-19 [21]. Однако следует учитывать более редкое назначение данной группы пероральных сахароснижающих препаратов по сравнению с другими классами.

**Тиазолидиндионы.** Тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам из класса инсулиносенситайзеров. ТЗД являются селективными агонистами γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ), которые модулируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов. Стимуляция PPAR-γ снижает уровень глюкозы за счет по-

вышения чувствительности тканей к инсулину (рис. 7) [40]. Активация PPAR-γ в адипоцитах снижает уровни провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот и повышает уровень адипонектина, что способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Ряд исследований продемонстрировал потенциальный противовоспалительный и антиоксидантный эффект [40]. Основные представители данного класса – росиглитазон и пиоглитазон. Однако несколько ранее проведенных исследований продемонстрировали повышенный риск развития пневмонии при использовании ТЗД по сравнению с ПСМ у пациентов с СД 2-го типа [41]. Также было высказано предположение, что пиоглитазон вызывает снижение активности фермента ADAM-17, расщепляющего АПФ2 в скелетных мышцах человека, следовательно это может привести к увеличению АПФ2, что, в свою очередь, может потенциально увеличить риск инфицирования SARS-CoV-2 [35]. Ввиду этого предлагалось избегать применения пиоглитазона у пациентов с диабетом и COVID-19 [35]. Однако существует противоположное мнение, что повышение АПФ2 приводит к увеличению выработки Анг (1-7), который проявляет противовоспалительные эффекты и потенциально может предотвратить повреждение тканей вирусом SARS-CoV-2. В экспериментальных исследованиях отмечалось снижение экспрессии ИЛ-6 в моноцитах, жировой ткани и кардиомиоцитах [42]. В целом считается, что пиоглитазон имеет больше преимуществ, чем ограничений, и его можно безопасно применять у пациентов с СД и COVID-19, если нет противопоказаний для применения данной группы препаратов.

Таким образом, СД является одним из факторов риска инфицирования и тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19. Хроническая гиперглике-

мия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, состоянием гиперкоагуляции, что усугубляет течение вирусной инфекции. COVID-19, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском манифестации СД, декомпенсацией углеводного обмена и необходимостью в интенсификации сахароснижающей терапии, а вирус SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент СД. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. Сахароснижающая терапия, влияя на различные

звенья патогенеза СД и снижая уровень гликемии, потенциально может снизить риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД. Однако при подборе терапии СД необходимо учитывать не только сопутствующую коморбидность пациента (наличие ССЗ, ХБП), но и тяжесть течения коронавирусной инфекции и ассоциированные с интоксикацией, обезвоживанием, гиповолемией риски нежелательных явлений. Тем не менее необходимым условием улучшения прогноза пациента с СД и COVID-19 в первую очередь является поддержание целевого уровня гликемии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Wu Z-H, Tang Y, Cheng Q et al. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetologica* 2021; 2 (58): 139–44.
2. Holman N, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabet Endocrinol* 2020; 10 (8): 823–33.
3. Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S et al. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178: 108936.
4. Zhou L, Niu Z, Jiang X et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience* 2020; 11 (23): 101744.
5. Lim S, Bae JH, Kwon HS et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews. Endocrinology* 2021; 1 (17): 11–30.
6. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020; 10223 (395): 497–506.
7. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 12 (32): 734–39.
8. Bjokova D, Klann K, Koch B et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 2020; 583: 469–72.
9. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020; 32: 437–46.e5.
10. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068–77.e3.
11. Kahleova H, Tura A, Klementova M et al. A Plant-Based Meal Stimulates Incretin and Insulin Secretion More Than an Energy – and Macronutrient-Matched Standard Meal in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *Nutrients* 2019; 11: 486.
12. Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251–4.
13. Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 155–68.
14. Meyerholz DK, Lambertz AM, McCray PB et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Distribution in the Human Respiratory Tract. *Am J Pathol* 2016; 186: 78–86.
15. Mirani M, Favacchio G, Carrone F et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020; 43 (12): 3042–9. DOI: 10.2337/dc20-1340
16. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2999–3006.
17. Nafakhi H, Alareedh M, Al-Buthabak K et al. Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 33–8.
18. Dalan R, Ang LW, Tan WYT et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: e48–e51.
19. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20: 543–50.
20. Kan C, Zhang Y, Han F et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2021; 12: 708494.
21. Shah F, Mahmud H, Gallego-Martin T et al. Therapeutic Effects of Endogenous Incretin Hormones and Exogenous Incretin-Based Medications in Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5274–84.
22. Bloodworth MH, Ruzsna M, Pfister CC et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 683–7.
23. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35.
24. Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellit* 2020; 23: 132–9.
25. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020; 46: 423–6.
26. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 695–697.
27. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108183.
28. Niu M-J, Yang J-K, Lin S-S et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine* 2008; 34: 56–61.
29. Kim J, You YJ. Regulation of organelle function by metformin: regulation of organelle function by metformin. *IUBMB Life* 2017; 69: 459–69.
30. Cheng X et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 32: 537–47.
31. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422–434.
32. Daniele G et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 2036–41.
33. Kahkoska AR et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care* 2021; 44: 1564–72.
34. Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
35. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 163: 108146.

36. Patoulis D, Papadopoulos C, Boulmpou A, Doumas M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Implications for the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab* 2021. DOI: 10.1111/dom.14359
37. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol* 2020; 145: 111738.
38. Zhang N et al. Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol* 2020; 11: 571037.
39. Yan H et al. Role of Drugs Used for Chronic Disease Management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108: 1185–94.
40. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can* 2005; 172: 213–26.
41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66: 383–8.
42. Zhang W-Y, Schwartz EA, Permana PA, Reaven PD. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2312–8.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-4218-4456

**Yasmin Ahmed Ali El-Taravi** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0002-4218-4456

**Рассадина Эмилия Сергеевна** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-3593-4079

**Emiliya S. Rassadina** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3593-4079

**Кузенкова Валерия Сергеевна** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-7711-8758

**Valeriya S. Kuzenkova** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7711-8758

**Кокорина Татьяна Сергеевна** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0003-2408-1362

**Tatiana S. Kokorina** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

**Дзарасова Алина Игоревна** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0003-4270-1481

**Alina I. Dzarasova** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4270-1481

**Рогавя Элла Тенгизовна** – аспирант каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ella T. Rogava** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Кузина Ирина Александровна** – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Irina A. Kuzina** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7923-4894

**Мартirosян Нарине Степановна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030;

ORCID: 0000-0002-0202-1257

**Narine S. Martirosyan** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257.

**Петункина Нина Александровна** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: napetunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Nina A. Petunina** – Corr. Memb. RAS, Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: napetunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Поступила в редакцию / Received: 11.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 20.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения

Г.А. Батрак✉

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия  
✉gbatrak@mail.ru

## Аннотация

Определены особенности развития, характерные клинические симптомы, лабораторные, инструментальные методы обследования и основные принципы терапии панкреатогенного сахарного диабета (СД). Выявлены корреляционные взаимосвязи в развитии и течении заболевания. Доказано, что панкреатогенный СД достоверно чаще возникает у мужчин, более половины из которых злоупотребляют алкоголем и курят, при этом после операции по поводу панкреонекроза пациенты с панкреатогенным СД статистически достоверно начинают реже употреблять алкоголь. По данным научного исследования, длительность панкреатогенного СД тесно взаимосвязана с длительностью хронического панкреатита. Низкий уровень С-пептида подтверждает раннее снижение секреции инсулина и, соответственно, необходимость назначения инсулинотерапии. Нерегулярный прием ферментов достоверно способствует обострениям хронического панкреатита, ухудшает течение СД и приводит к развитию диабетических осложнений. Отмечено, что с длительностью панкреатогенного СД статистически достоверно увеличивается риск развития гипогликемий, что, безусловно, требует регулярного исследования уровня глюкозы крови. Самоконтроль глюкозы крови у пациентов с СД должен проводиться с помощью современных, точных и простых в применении портативных глюкометров, одним из которых является Контур Плюс Уан.

**Ключевые слова:** панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемия, самоконтроль гликемии, глюкометр Контур Плюс Уан.

**Для цитирования:** Батрак Г.А. Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 38–42. DOI: 10.47407/kg2023.4.4.00254

## Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment

Galina A. Batrak✉

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia  
✉gbatrak@mail.ru

## Abstract

The features of development, characteristic clinical symptoms, laboratory, instrumental methods of examination and the basic principles of therapy of pancreatogenic diabetes mellitus (DM) are determined. Correlations in the development and course of the disease were revealed. It has been proven that pancreatogenic diabetes occurs significantly more often in men, more than half of whom abuse alcohol and smoke, while after surgery for pancreatic necrosis, patients with pancreatogenic diabetes statistically significantly begin to drink less alcohol. According to a scientific study, the duration of pancreatogenic DM is closely interrelated with the duration of chronic pancreatitis. The low level of C-peptide confirms an early decrease in insulin secretion and, accordingly, the need for insulin therapy. Irregular intake of enzymes significantly contributes to exacerbations of chronic pancreatitis, worsens the course of diabetes and leads to the development of diabetic complications. It was noted that with the duration of pancreatogenic diabetes, the risk of hypoglycemia increases statistically significantly, which certainly requires regular blood glucose testing. Self-monitoring of blood glucose in patients with DM should be carried out with the help of modern, accurate and easy-to-use portable glucose meters, one of which is the Contour Plus Uan.

**Key words:** pancreatogenic diabetes mellitus, hypoglycemia, self-control of glycemia, glucometer Contour Plus Uan.

**For citation:** Batrak G.A. Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 38–42. DOI: 10.47407/kg2023.4.4.00254

## Актуальность

Панкреатогенный сахарный диабет (СД) является гетерогенным заболеванием, его частота при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ) составляет 25–80% [1, 2]. Панкреатогенный СД существенно ухудшает качество жизни пациента и считается самостоятельным фактором риска смерти при хроническом панкреатите (ХП) [3]. ХП увеличивает риск развития рака ПЖ как минимум в 13,3 раза, а у пациентов с ХП и СД вероятность развития рака ПЖ возрастает в 33 раза [4]. Панкреатогенный СД может быть предвестником рака ПЖ по меньшей мере у 30% пациентов [5].

СД нередко встречается при заболеваниях ПЖ, однако в настоящее время нет четкого понимания этой проблемы, включая механизмы развития, классификацию, диагностику и лечебные подходы. На практике расценивается и лечится как СД 1-го или 2-го типа, хотя заболевание имеет другие механизмы развития.

Малая исследовательская база не позволяет выявить особенности развития, течения и лечения панкреатогенного СД, а маскировка под СД 1-го и СД 2-го типа создает трудности в диагностике.

Актуальность научного исследования определена изучением факторов риска развития, особенностей кли-

нической картины и лечения панкреатогенного СД, а также выявления корреляционных взаимосвязей в развитии и течении заболевания.

**Цель** – выявить особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения панкреатогенного СД, определить корреляционные взаимосвязи в развитии и течении заболевания.

## Материалы и методы

На базе ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» обследованы 28 больных с панкреатогенным СД в возрасте 32–73 лет, средний возраст составил  $49,9 \pm 10,6$  года, из них 21 (75%) мужчина 37–65 лет, средний возраст  $48,3 \pm 9,3$  года и 7 (25%) женщин 32–73 лет, средний возраст  $54,6 \pm 15,1$  года.

Клинические методы обследования включали сбор жалоб, анамнеза, расчет индекса массы тела (ИМТ), контроль артериального давления, клинический осмотр.

Лабораторные исследования включали исследование гликемии, гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>, глюкозурии, ацетонурии, С-пептида, амилазы крови. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Статистическая обработка проводилась с помощью Microsoft Excel Windows 7. Количественные признаки при нормальном распределении значений –  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднестатистическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Выполнен корреляционный анализ с оценкой уровня значимости ( $r$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Среди обследуемых длительность панкреатогенного СД составила 0,5–15 лет, в среднем  $4,6 \pm 4,1$  года, 1/3 из них (30%) составляла впервые выявленный СД. Среди пациентов 65% злоупотребляли алкоголем, 50% курили, 40% имели зависимость от алкоголя и от курения одновременно. У 25% пациентов наблюдался дефицит массы тела (ИМТ  $17,7 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>), 35% имели нормальную массу тела, у 20% отмечалось ожирение (ИМТ  $32,9 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>), у 20% – избыточная масса тела (ИМТ  $28,7 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>). Значения систолического АД –  $126,7 \pm 13,7$  мм рт. ст., диастолического АД –  $78 \pm 10,5$  мм рт. ст.

Жалобы при постановке диагноза панкреатогенного СД: сухость во рту (45%), жажда (40%), полиурия (15%), боли и онемение в нижних конечностях (15%), снижение зрения (10%), снижение массы тела (15%). У 40% СД установлен на фоне острого панкреатита, у 25% – на фоне панкреонекроза.

Среди осложнений панкреатогенного СД отмечались диабетическая нефропатия (75%), диабетическая ретинопатия (10%), диабетическая полинейропатия (90%).

Сопутствующие заболевания: ХП (100%), кисты и псевдокисты ПЖ (20%), гипертоническая болезнь (55%), дислипидемия (80%), у 25% больных в анамнезе резекция ПЖ.

Длительность ХП у больных с панкреатогенным СД составила 0,5–24,0 года, в среднем  $7,6 \pm 7,3$  года. Только 35% постоянно принимали ферментные препараты, ежегодные обострения ХП наблюдались у 35% больных, менее 1/2 (45%) пациентов с ХП и СД регулярно наблюдались у гастроэнтеролога.

Гликемия при поступлении в стационар составила  $15,3 \pm 10,5$  ммоль/л, при выписке –  $6,8 \pm 1,3$  ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ), глюкозурия отмечалась у 75% и ацетонурия – у 40% пациентов. Гликозилированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub> –  $9,8 \pm 1,9\%$ , С-пептид –  $0,72 \pm 0,48$  нг/мл ( $N$   $1,1$ – $4,4$  нг/мл), амилаза крови у 90% больных  $59,4 \pm 26,4$  Ед ( $N$   $28$ – $100$  Ед). По данным УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ПЖ – 100%, кальцинаты – 15%, кисты и псевдокисты – 25%, гепатомегалия – 55%.

Лечение пациентов с панкреатогенным СД включало инсулинотерапию. В период госпитализации при манифестном СД абсолютному большинству (90%) назначена инсулинотерапия, больные со стажем СД ранее уже получали инсулинотерапию (78%). Инсулинотерапия включала: 50% – аналоги инсулина (инсулины короткого действия в среднесуточной дозе  $11,1 \pm 4,9$  ЕД и инсулины пролонгированного действия в среднесуточной дозе  $20,1 \pm 6,4$  ЕД), 50% – инсулины человеческие генно-инженерные (инсулины короткого действия в среднесуточной дозе  $6,2 \pm 3,07$  и инсулины пролонгированного действия в среднесуточной дозе  $8,6 \pm 3,1$  ЕД).

По результатам корреляционного анализа и оценки по шкале Чеддока выявлена положительная взаимосвязь длительности СД с длительностью ХП ( $r = +0,63$ ), частота развития гипогликемий с длительностью СД ( $r = +0,63$ ), дефицит массы тела с длительностью СД ( $r = +0,35$ ). Выявлена положительная взаимосвязь злоупотребления алкоголем с дефицитом массы тела ( $r = +0,32$ ), злоупотребления алкоголем и/или курением с мужским полом ( $r = +0,4$ ). Выявлена отрицательная взаимосвязь частоты обострений ХП с приверженностью к лечению ферментами ( $r = -0,5$ ). Проведение оперативного лечения по поводу панкреонекроза/резекции способствовало уменьшению частоты употребления алкоголя ( $r = -0,54$ ).

## Обсуждение

Панкреатогенный СД является серьезной проблемой при заболеваниях ПЖ и после оперативных вмешательствах на ней [6]. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП служит вторичное поражение панкреатического островкового аппарата [7, 8].

В соответствии с действующей классификацией СД Всемирной организации здравоохранения 1999 г. (с дополнениями) [9, 10], кроме СД 1-го типа и 2-го типа различают другие специфические типы СД, к которым относят СД на фоне заболеваний экзокринной части ПЖ, в том числе ХП [11]. ХП – наиболее частая причина панкреатогенного СД, около 78,5% случаев СД развивается при ХП [12].

Клинические и лабораторные характеристики панкреатогенного СД отчасти сходны с СД 1-го типа (часто

развиваются гипогликемические состояния, периферическая и печеночная чувствительность к инсулину нормальная или снижена), отчасти – с СД 2-го типа (редко развивается кетоацидоз). Истинную заболеваемость и распространенность вторичного СД оценить сложно.

При ХП «панкреатогенный» СД или латентное нарушение толерантности к глюкозе возникают у 25–80% больных [13–15], при этом устойчивое нарушение углеводного обмена отмечено в среднем через 5 лет от начала основного заболевания, а в последующем наблюдается линейная зависимость частоты развития СД при ХП от времени [16].

При ХП протоковое и тканевое давление в ПЖ повышается, что приводит к нарушению панкреатической микроциркуляции и тканевой гипоксии, которая, предположительно, приводит к фиброзу ПЖ [17]. Данный процесс способствует постепенному и прогрессирующему ухудшению функции не только внешнесекреторной (ацинарной) части, но и всего эндокринного аппарата ПЖ, не только  $\beta$ -клеток, но и  $\alpha$ -клеток. При СД 1-го типа  $\beta$ -клетки поражаются изолированно, снижается выработка только инсулина. Это главное отличие панкреатогенного СД от СД 1-го типа определяет разницу клинической картины и данных лабораторных тестов при этих заболеваниях. У больных с панкреатогенным СД часто сохраняется остаточная продукция инсулина, вследствие чего реже возникают кетоацидоз и гиперосмолярные состояния, но поражение глюкагон-продуцирующих  $\alpha$ -клеток и дефицит глюкагона приводят к относительному гиперинсулинизму и частым эпизодам гипогликемий [18, 19].

У больных ХП в 10–90% случаев развивается панкреатогенный СД, в 50% случаев он является инсулинозависимым, таким образом, панкреатогенный СД вторичен по отношению к основному заболеванию экзокринной части ПЖ. При хроническом рецидивирующем течении панкреатита у 25–30% пациентов через 20 лет отмечается нарушенная толерантность к глюкозе, у 40–50% развивается СД.

Вероятность развития панкреатогенного СД значительно выше при алкогольных и наследственных ХП. Длительный анамнез ХП служит важным фактором риска развития панкреатогенного СД.

Панкреатогенный СД существенно ухудшает качество жизни и считается самостоятельным фактором риска смерти при ХП. ХП, будучи самым сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, увеличивает этот риск как минимум в 13,3 раза, однако у пациентов с ХП и СД вероятность развития рака ПЖ возрастает в 33 раза.

С длительностью панкреатогенного СД статистически достоверно увеличивается риск развития гипогликемий, что, безусловно, требует регулярного исследования уровня глюкозы крови с помощью современных методов самоконтроля (глюкометров) [20].

Современные подходы к управлению СД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови. Самоконтроль гликемии должен быть точным,

простым и удобным, позволяя самому пациенту проводить коррекцию терапии. Важным моментом при организации самоконтроля глюкозы крови при СД является выбор глюкометра. Использование современных глюкометров без кодирования для определения гликемии (технология No Coding) позволяет избежать ошибок, касающихся неправильного ввода кода тест-полосок. Для врача наиболее важным является соответствие глюкометра стандартам точности: результаты тестирования оцениваются в соответствии с критериями Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета»). Из-за неточных измерений уровня глюкозы крови с помощью глюкометра могут возникнуть ошибки при подборе дозы инсулина, возникает риск гипо- и гипергликемических состояний [21].

Самоконтроль глюкозы крови у пациентов с СД должен проводиться с помощью современных, точных и простых в применении портативных глюкометров, например Контур Плюс Уан.

*Точность при более жестком диапазоне отклонений.* При использовании глюкометра Контур Плюс Уан отмечается точность при более жестком диапазоне отклонений, чем требуют современные стандарты точности ISO 15197:2013, с 95% результатов в пределах  $\pm 0,52$  ммоль/л или  $\pm 9,4\%$  (в сравнении с результатами YSI-анализатора). 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в Зону А Согланительной Решетки Ошибок.

*Показания глюкометра корректируются с учетом уровня гематокрита.* Данная функция дает возможность получать высокую точность результатов при широком диапазоне гематокрита при различных заболеваниях.

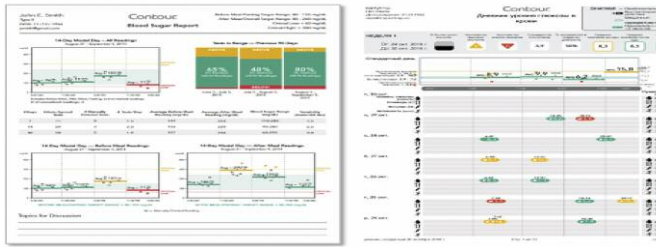
*Технология «Без кодирования»:* устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием.

*Технология «Второй шанс»* позволяет пациентам повторно измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Можно нанести повторно каплю крови в течение 60 с.

*Цветовой индикатор глюкометра Контур Плюс Уан* имеет три цвета и демонстрирует, находятся ли показания гликемии в пределах целевого значения, выше или ниже целевого диапазона. Для данного глюкометра характерны удобство и простота использования.

*Синхронизация с мобильным Приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes).* Глюкометр Контур Плюс Уан имеет дополнительные возможности. Он автоматически синхронизирован с мобильным Приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), которое позволяет пациентам фиксировать примечания, информацию о принятой пище, хлебных единицах, дозах инсулина, физической активности, анализировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных ситуа-

**Функция отчета в приложении Контур Диабитис.**  
Reporting function in the Contour Diabetes application.



циях, натощак и после приема пищи, рассчитывать среднее значение гликемии за период: 7, 14, 30 и 90 дней.

**Функция отчета.** С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется из Приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes) (см. рисунок). Данное приложение дает возможность эндокринологу получать подробную информацию о мониторинге гликемии при СД, выяснить причины изменения уровня глюкозы крови.

#### Литература / References

1. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (15): 92–100. [Tarasova ZH.S., Bordin D.S., Kilejnikov D.V., Kucheryavij YU.A. Pankreatogennyj saharnyj diabet: vzglyad endokrinologa i gastroenterologa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020; 16 (15): 92–100 (in Russian).]
2. Ребров А.П., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Архангельская Е.Е. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (3): 862–7. [Rebrov A.P., Kunicyna M.A., Kashkina E.I., Arhangel'skaya E.E. Pankreatogennyj saharnyj diabet: aktual'nye problemy patogeneza i lecheniya (obzor). Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012; 8 (3): 862–7 (in Russian).]
3. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71 (1): 3–8. DOI: 10.1038/ejcn.2016.127
4. Berg T, Johansen L, Brekke IB. Insulin potentiates cholecystokinin (CCK)-induced secretion of pancreatic kallikrein. *Acta Physiol Scand* 1985; 123 (1): 89–95. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07565.x
5. Sofranková A. Effect of exogenous and endogenous insulin on the secretory response of the pancreas to the octapeptide of cholecystokinin (CCK8) in normal rats. *Physiol Bohemoslov* 1984; 33 (5): 391–8.
6. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24 (3): 203–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.017
7. Czakó L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology* 2009; 9 (4): 351–9. DOI: 10.1159/000181169
8. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013; 13 (1): 18–28. DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.310
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 1999. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM22S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition. Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM22S1 (in Russian).]
11. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Панкреатогенный сахарный диабет. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007; 17 (6):11–6. [Gubergrits NB, Lukashovich GM, Golubova OA, et al. Pancreatogenic diabetes mellitus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2007; 17 (6): 11–6 (in Russian).]
12. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (4): 338–42. DOI: 10.1002/dmrr.2260
13. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1 (3): 226–37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
14. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (4): 338–42. DOI: 10.1002/dmrr.2260
15. Pan J, Xin L, Wang D et al. Risk Factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (14): e3251. DOI: 10.1097/MD.0000000000003251
16. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. Современная гастроэнтерология. 2006; 30 (4): 18–30. [Gubergrits NB, Belyayeva NV. Exocrine and endocrine functions of the pancreas: one step from duet to duel. Modern Gastroenterology. 2006; 30 (4): 18–30 (in Russian).]
17. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H et al. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287 (6): G1175–81. DOI: 10.1152/ajpgi.00339.2004

#### Выводы

Таким образом, панкреатогенный СД достоверно чаще возникает у мужчин, более половины из которых злоупотребляют алкоголем и курят, после операции по поводу панкреонекроза пациенты с панкреатогенным СД начинают достоверно реже употреблять алкоголь.

Длительность панкреатогенного СД тесно взаимосвязана с длительностью ХП. Низкий уровень С-пептида подтверждает быстрое снижение секреции инсулина и раннюю необходимость назначения инсулинотерапии.

Нерегулярный прием ферментов достоверно способствует увеличению частоты обострений ХП, ухудшает течение СД и приводит к развитию диабетических осложнений.

С длительностью панкреатогенного СД статистически достоверно увеличивается риск развития гипогликемий, для профилактики которых необходим регулярный контроль глюкозы в крови. Самоконтроль глюкозы крови у больных с СД должен проводиться с помощью современных, точных и простых в применении портативных глюкометров, одним из которых является Контур Плюс Уан.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

18. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7276–81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
19. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol* 2009; 9 (4): 351–9. DOI: 10.1159/000181169
20. Батрак Г.А., Бродовская А.Н., Мясоедова С.Е. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 55–8. [Batrak G.A., Brodovskaya A.N., Myasoedova S.E. Rol' samokontrolya glikemii v snizhenii riska razvitiya diabeticheskikh mikro- i makroangiopatij. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 55–8 (in Russian).]
21. ГОСТ Р ИСО 15197–2015 Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> [GOST R ISO 15197–2015 *In vitro* diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> (in Russian).]

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Батрак Галина Алексеевна** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». E-mail: [gbatrak@mail.ru](mailto:gbatrak@mail.ru); ORCID: 0000-0001-7874-2176  
**Galina A. Batrak** – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: [gbatrak@mail.ru](mailto:gbatrak@mail.ru); ORCID: 0000-0001-7874-2176

Поступила в редакцию / Received: 08.05.2023  
Поступила после рецензирования / Revised: 16.05.2023  
Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023





# Красота и уродство как эндокринная патология: взгляд через призму истории и искусства

К.О. Самсонова ✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия  
✉ksusha.ks4300@gmail.com

## Аннотация

На протяжении истории люди по-разному реагировали на физические отклонения, развивающиеся при отсутствии лечения и прогрессирования заболеваний эндокринной системы. С античности и до относительно недавнего времени некоторые проявления эндокринной патологии вызывали страх и ужас, в то время как другие, наоборот, считались идеалами красоты. Но, благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения, в настоящее время все реже можно встретить грубые отдаленные последствия болезней, обладатели которых еще столетие назад были бы обречены на тяжелую и не всегда долгую жизнь. Все это остается на страницах истории и в произведениях мастеров, которые могут стать отличным пособием для молодых специалистов.

**Ключевые слова:** эндокринология в искусстве, карликовость, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, ожирение.

**Для цитирования:** Самсонова К.О. Красота и уродство как эндокринная патология: взгляд через призму истории и искусства. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 43–48. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00255

## Beauty and ugliness as endocrine pathology: a look through the prism of history and art

Kseniya O. Samsonova ✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia  
✉ksusha.ks4300@gmail.com

## Abstract

Throughout history, people have reacted differently to various physical abnormalities that develop in the absence of treatment and progression of diseases of the endocrine system. From antiquity until relatively recently, some manifestations of endocrine pathology caused fear and horror, while others, on the contrary, were considered ideals of beauty. But, thanks to the improvement of diagnostic and treatment methods, it is now increasingly rare to find gross long-term consequences of diseases, the owners of which a century ago would have been doomed to a difficult and not always long life. All this remains on the pages of history and in the works of masters, which can be an excellent tool for young professionals.

**Key words:** endocrinology in art, dwarfism, hypothyroidism, diffuse toxic goiter, obesity.

**For citation:** Samsonova K.O. Beauty and ugliness as endocrine pathology: a look through the prism of history and art. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 43–48. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00255

Несмотря на то что эндокринология считается одной из самых молодых медицинских наук, основанной в конце XIX в., самые первые упоминания о заболеваниях эндокринной системы можно обнаружить еще в памятниках древних культур.

На протяжении истории человечества представления о красоте и уродстве были различными для разных народов и эпох.

В Древнем Египте сохранилось множество рельефов и статуэток из камня и слоновой кости с изображениями карликов [1].

До наших дней дошло письмо, датированное приблизительно 2200 г. до н.э., где описана поимка пигмея 8-летним фараоном Пепи II. Известно, что знать и короли Древнего Египта часто держали в своих домах карликов, которые могли быть как простыми работниками и слугами, так и «танцорами богов». Из-за своего необычного внешнего вида их считали особенными и приписывали им сверхъестественные способности, благодаря которым они могут общаться с богами. Часто карликов завозили из других стран и областей, хоро-

нили в одной гробнице со своими покровителями, давали им имена и титулы, как, например, одному из самых известных карликов Древнего Египта, Сенебу, более 20 титулов которого записаны на его могиле. Также существует известняковая статуя с биографией другого не менее известного карлика – Хнумхотепа, принадлежащего к семье высокопоставленного чиновника, о чем говорят его титулы «Надзиратель одежды» и «Надзиратель ка-жрецов» [2].

В Древнем Риме к карликам было иное отношение. Зачастую там они пребывали в рабстве и подвергались различным жестокостям. Их могли морить голодом, чтобы в дальнейшем продать по более высокой цене.

Не сильно отличалось положение карликов и в Древнем Китае. Император Сюань-Цзун, живший в VIII веке н.э., имел огромную армию карликовых придворных шутов и даже построил для них «Место отдыха для желанных чудовищ» [3].

С приходом Средневековья карлики все чаще становились символом власти, украшением и игрушкой для знати. Такая мода сохранялась в Европе до конца XVII в.

Испанские и итальянские дворы могли насчитывать более сотни карликов. Они находились рядом со знатными особами во время публичных выступлений и церемоний, так как благодаря им представители знати могли казаться крупнее и могущественнее, чем они были на самом деле. Также карлики часто выступали в качестве шутов, имея особые привилегии – им сходило с рук все, что они говорили и делали. Кроме того, карлики могли выполнять и другие обязанности – среди них были актеры, пажи и другие мелкие рабочие.

Известна история карлика Морганте, обладавшего исключительным умом и служившего при дворе Медичи. Врожденным недугом Морганте была ахондродистрофия, при которой верхние и нижние конечности бывают короткими, а длина туловища остается нормальной. Вероятно, средний рост Морганте был около 140 см. За исправную службу ему был пожалован дворянский титул, но, невзирая на это, он часто подвергался унижениям и насмешкам на потеху хозяевам [4, 5].

В конце 30-х годов XVII в. испанский живописец Диего Веласкес создает уникальную серию картин, посвященную людям маленького роста. Одной из самых примечательных работ в этой серии считается портрет Себастьяна де Морра, во взгляде которого живописец смог передать огромную силу и мрачное отчаяние. Себастьян страдал остеохондродисплазией, при которой нарушается рост хрящевых и костных тканей в процессе эмбрионального развития [6]. По словам современников, де Морра обладал незаурядным умом и феноменальной любвеобильностью.

Другая изображенная Веласкесом фигура – Франсиско Лескано, который, судя по всему, страдал гипофизарным нанизмом. Существует еще одно полотно, у персонажа которого можно предположить аналогичную патологию. Речь идет о картине Антониса ван Дасхорста Мора «Карлик кардинала Гранвеллы» (1549–1553 гг.) [7].

Легко можно заметить, что Веласкес питал особую нежность и симпатию к изображаемым персонажам [8]. Не отставали от него и другие испанские живописцы. В период XVII–XIX вв. в моду входит реализм. Одни из самых примечательных портретов того времени – «Карлица Евгения Мартинес Вальехо одетая», где девочка изображена в роскошном узорчатом платье, и «Карлица Евгения Мартинес Вальехо обнаженная», изображенная в виде Бахуса. Оба полотна принадлежат кисти Хуана Кареньо де Миранды (1680 г.) [9, 10]. В свои 6 лет девочка весила почти 70 кг и часто показывалась на ярмарках с целью развлечения публики. Предположительно, у нее была редкая врожденная аномалия – синдром Прадера-Вилли, которая проявилась карликовостью, ожирением и умственной отсталостью. Свое прозвище она получила, став экспонатом в коллекции короля Карла II, который и заказал эти два портрета у художника. Придворные, увидев столь необычного ребенка, стали восклицать «Ла Монстра, Ла Монстра!».

Помимо карликов среди средневековых изображений также можно найти портреты, на которых изображены

Рис. 1. Скульптура Сенеба с женой и детьми. Ок. 2400 г. до н. э. Египет.  
Fig. 1. Statue of Seneb, his wife and children. Around 2400 BC. Egypt.

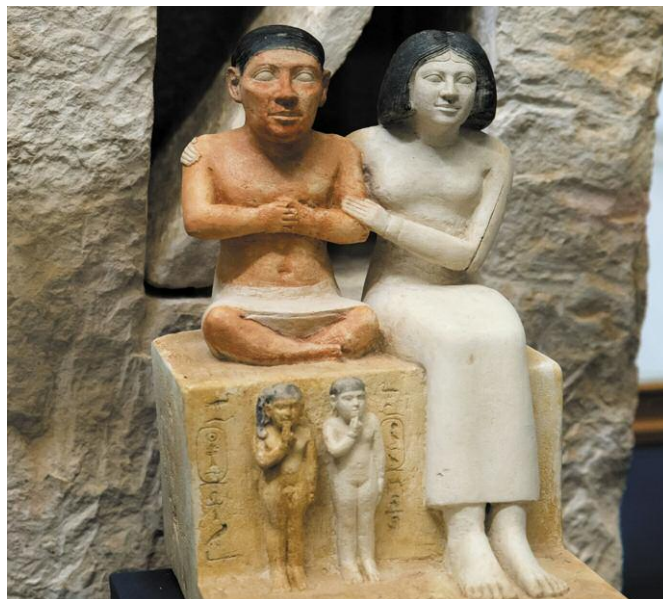


Рис. 2. Статуя карлика Хнумхотепа. Ок. 2350 г. до н. э. Египет.  
Fig. 2. Statue of the dwarf Khnumhotep. Around 2350 BC. Egypt.



проявления других эндокринных патологий – опухолей гипофиза, надпочечников или яичников. В одном из залов галереи Прадо в Мадриде хранится картина Хосе де Риберы, на которой изображена женщина по имени Магдалена Вентура с новорожденным сыном на руках и

Рис. 3. Диего Веласкес. Портрет Себастьяна де Морры. Ок. 1644 г. Испания, Мадрид.  
Fig. 3. Diego Velázquez, Portrait of Sebastián de Morra. Around 1644. Spain, Madrid.

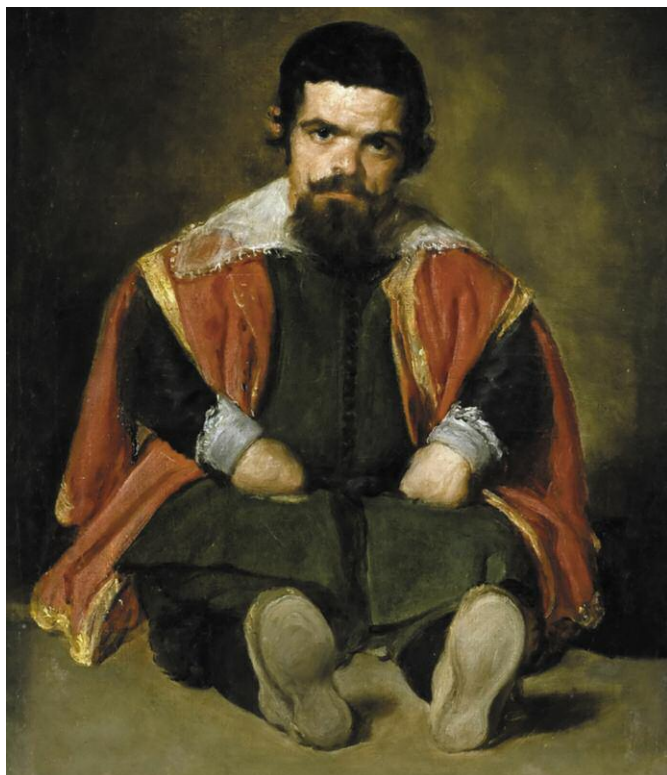


Рис. 4. Хуан Карреньо де Миранда. Портрет Евгении Мартинес Вальехо. 1680 г. Испания, Мадрид.  
Fig. 4. Juan Carreño de Miranda, portrait of Eugenia Martinez Vallejo. 1680. Spain, Madrid.



Рис. 5. Хосе де Рибера. Магдалена Вентура с мужем и сыном. 1631 г. Испания, Толедо.  
Fig. 5. Jose de Ribera, Magdalena Ventura with Her Husband and Son. 1631. Spain, Toledo.



мужем, стоящем позади нее. По мнению современных врачей, у женщины присутствует сочетание вирильного синдрома и послеродовой лактации. Магдалена жила при дворе герцога и считалась «великим чудом природы». Примечательна эта картина и тем, что рядом с Магдаленой нарисована колонна, где записано одно из первых подобий истории болезни со многими биографическими данными женщины и анамнезом ее заболевания [11]. Из этой надписи мы можем узнать, что Магдалена была здорова до 37 лет и родила нескольких детей. На момент написания картины ей было 52 года. Итак, какой же диагноз наиболее вероятен в данном случае? Это не простая вирильная форма аденогипофизарного синдрома, потому что женщина не была маленького роста и, как мы знаем, имела нескольких детей. Также можно исключить диагноз синдрома поликистоза яичников, так как в этом случае манифестация заболевания с бесплодием и гирсутизмом проявилась бы в пубертатном возрасте [12, 13].

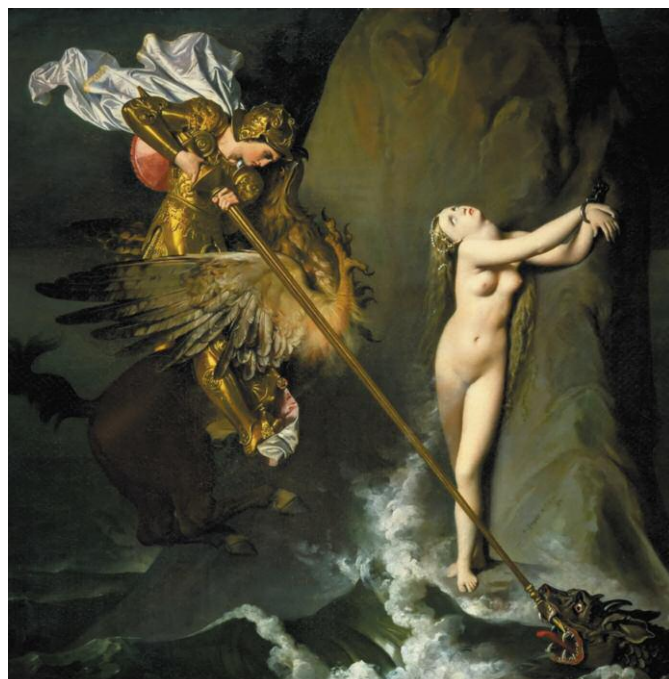
Изображение Магдалены является не единственным изображением бородатой женщины в истории испанской живописи. Известно полотно Хуана Санчеса Котана «Портрет Бригиды дель Рио, бородачки из Пеньяранды», написанное на полвека раньше. Но, к сожалению, о судьбе Бригиды мало что известно на сегодняшний день [14].

Время шло и в начале XIX в. в Америке стали набирать популярность цирки уродов, распространенные в Европе еще с XVI в. [15]. Самой известной и крупной фигурой цирковой эстрады стал Финеас Тейлор Барнум. В передвижном цирке Барнума нашли приста-

Рис. 6. Актеры цирка Барнума. 1931 г.  
Fig. 6. The Barnum Circus Actors. 1931.



Рис. 7. Жан-Огюст-Доминик Энгр. Роже, спасающий Анжелику. 1819 г. Франция, Париж.  
Fig. 7. Jean-Auguste-Dominique Ingres, Roger Freeing Angelica. 1819. France, Paris.



нице множество отверженных обществом людей с различными аномалиями тела [16]. Одним из первых артистов в этом цирке стал лилипут по имени Чарльз Страттон, выступающий под псевдонимом Генерал

Рис. 8. Джиоппино (Gioppino), персонаж итальянской комедии масок.  
Fig. 8. Gioppino, the character of the Italian commedia dell'arte.



«Мальчик-с-пальчик» (Генерал Том-Там). К 18 годам рост Чарльза составлял 90 см. Работая совместно с Финеасом, Чарльз смог накопить огромное богатство, а позже стать деловым партнером Барнума. Он был женат на своей напарнице, карлице Лавинии Уоррен, одной из звезд этого специфического цирка.

Помимо лилипутов, в цирке выступало множество других людей с различными заболеваниями эндокрин-

ной системы, как, например, уже упомянутые выше бородатые женщины – «Бородатая Леди», Жозефина Буадешен из Швейцарии. Избыточный рост волос проявлялся еще с детских лет, а к 17 годам Жозефина обладала густой бородой, усами и бакенбардами. Это не мешало женщине выйти замуж и родить двоих детей. Более трагично сложилась судьба «Человека с пёсью мордой», Фёдора Евтихиева, которого весь мир знал как Жо-Жо. От своего отца, с которым они вместе гастролировали по городам России, а позже работали в цирке Барнума, Федор унаследовал гипертрихоз [17]. Для него была специально придумана история о жизни дикого мальчика в глухом костромском лесу. Во время гастролей в Греции Федор заболел пневмонией, от которой он умер в 1904 г.

Как мы видим, различные патологии во все времена вызывали любопытство и ужас у населения, необычная внешность могла служить причиной насмешек и унижений, а самих людей часто считали уродами, чей внешний вид служил примером влияния темных сил и гнева богов [18]. Но было ли что-то, что могло считаться поводом для восхищения и соответствовать идеалам красоты? Да, и это – увеличенная щитовидная железа.

Проблема йодного дефицита существует не одно тысячелетие и до XIX в. щитовидный зоб часто не воспринимался как проявление болезни, о чем свидетельствуют записи врачей Византии и Греции тысячелетней давности [19].

На византийских иконах можно встретить изображение огромного зоба не только у мужчин и женщин, но и у детей, что говорит о наличии тяжелого йодного дефицита в том регионе. На изображение Божьей матери из Сан-Тропе также можно заметить увеличенную щитовидную железу, которая воспринималась, как проявление красоты.

Анализируя портретную живопись и искусство эпохи Ренессанса, можно прийти к выводу, что округлая женская шея с увеличенной щитовидной железой служила символом женственности и плодовитости. Это наиболее заметно на картине Ганса Гольбейна-младшего «Адам и Ева» (1517 г.). Другой художник, Жан Огюст Доминик Энгр, в картине «Роже, освобождающий Анжелику» (1819 г.) изображает главную героиню произведения с огромным зобом, которым он восхищался, рассматривая его как «третью грудь». Также стоит отметить, что у больных гипотиреозом происходит нарушение обмена каротина, из-за чего их кожа приобретает желтушную окраску. В те времена данный симптом описывали как «персиковый румянец», также находя в нем специфическую красоту [20].

Но красота молодых девушек, страдающих гипотиреозом, не могла продолжаться долго. Со временем из-за отсутствия лечения заболевание прогрессировало: зоб продолжал расти, в железе формировались узлы, нарастала желтушность кожи, могла развиваться микседема. Юные и красивые девушки довольно быстро старели. Пример тому – картина Джованни Батиста

Рис. 9. Питер Пауль Рубенс. Портрет Сюзанны Ланден или «Соломенная шляпка». Ок. 1622–1625 гг. Великобритания, Лондон.  
Fig. 9. Peter Paul Rubens, Portrait of Susanna Lunden or Le Chapeau de Paille (The Straw Hat). Around 1622–1625. UK, London.



Морони, на которой изображена аббатиса Лукреция Аглицарди Вертова.

Помимо быстро увядающей красоты у дефицита йода без должной терапии есть и куда более страшные последствия – глубокое и необратимое снижение интеллекта. В средневековье явление «йододефицитного» кретинизма было настолько распространено, что до нашего времени дошло множество портретов людей с грубым гипотиреозом и громадными зобами. Примером тому могут послужить гротеск Хосе де Риберы (1622 г.) и гравюра Леопольда Мюллера «Кретины из Штирии» (1819 г.). Клиническое состояние подобных больных сравнимо с состоянием при врожденном отсутствии щитовидной железы.

Наличие йодного дефицита также негативно влияет на течение беременности, как это случилось с Анной Болейн, второй женой английского короля Генриха VIII. Известно, что из 6 беременностей 2 мальчика оказались мертворожденными, 3 беременности прервались на ранних сроках и только одна беременность, самая первая, закончилась рождением здорового ребенка. Сохранилось описание внешности Анны в ее молодом возрасте, в котором говорилось о наличии «кисты на шее», что, вероятнее всего, было проявлением узлового зоба [21, 22].

Другие заболевания щитовидной железы, не связанные с недостатком йода, также привлекали к себе внимание.

Первые признаки иммуногенного тиреотоксикоза (болезни Грейвса–Базедова) можно встретить в средневековом итальянском театре – в комедиях дель арте (комедиях масок). Одна из характерных масок этого те-

атра – Джиопино, маска горца из области Альп. Эта маска показывает нам наличие тройного зоба и выраженный экзофтальм, которые для человека времен Средневековья представляли комический эффект [23].

Но базедова болезнь не всегда протекала с такими выраженными изменениями и в начальной стадии также могла быть предметом особой «красоты».

Питер Пауль Рубенс известен тем, что изображал модные по тем временам фигуры женских тел, часто страдающих ожирением. Но среди его полотен есть и картины, на которых можно увидеть женщин с типичными признаками иммуногенного тиреотоксикоза и болезни Хашимото – «Портрет Сюзанны Фоурмент» («Соломенная шляпка») и «Портрет Елены Фоурмент» («Шубка») соответственно. Предположительно, обе девушки имели семейную предрасположенность к аутоиммунным болезням.

## Литература / References

- Betty M Adelson. *The lives of dwarfs: their journey from public curiosity toward social liberation*. Rutgers University Press, 2005.
- Julia Carol Harvey. *Wooden statues of the Old Kingdom: a typological study*. BRILL, 2001.
- Шмидт О.Ю. Большая советская энциклопедия. М.: 1956. Т. 41. С. 427. [Schmidt O.Y. *The Great Soviet Encyclopedia*. Moscow: 1956. Vol. 41. P. 427 (in Russian).]
- Tietze-Conrat, Erica. *Dwarfs and Jesters in Art*. 1957.
- Булгаков Ф.И. Веласкес (Диего Родригес де-Сильва). Сто шедевров искусства. СПб.: изд. ред. «Нового журнала иностранной литературы», 1903. [Bulgakov F.I. *Velasquez (Diego Rodriguez de Silva). One hundred masterpieces of art*. St. Petersburg.: ed. "The new journal of foreign literature", 1903 (in Russian).]
- Каптерева Т.П. Веласкес и испанский портрет XVII века. М., 1956. [Kapterova T.P. *Velasquez and the Spanish portrait of the XVII century*. Moscow, 1956 (in Russian).]
- Малицкая К.М. Отражение жизни Испании XVII века в исторических и жанровых композициях Веласкеса. Труды Государственного музея изобразительных искусств им. А.С. Пушкина. М.: Искусство, 1960. [Malitskaya K.M. *Reflection of the life of Spain in the XVII century in the historical and genre compositions of Velasquez*. Proceeding of the Pushkin State Museum of Fine Arts. Moscow: Art, 1960 (in Russian).]
- Якимович А. Портреты Диего Веласкеса. Искусство отважного знания. М.: Галарт, 2012. [Yakimovich A. *Portraits of Diego Velasquez. The art of brave knowledge*. Moscow: Galart, 2012 (in Russian).]
- Fernando Bouza, Jose L Betran. *Enanos, bufones, monstruos, brujos, y hechiceros*. Madrid: DeBolsillo, 2005.
- Бабина Н.П., Грицай Н.И. Фламандская живопись XVII–XVIII веков. СПб.: Издательство Государственного Эрмитажа, 2005. [Babina NP, Gritsai NI. *Flemish painting of the XVII-XVIII centuries*. St. Petersburg: State Hermitage Publishing House, 2005 (in Russian).]
- Прусс И. Малая история искусств. Западноевропейское искусство XVII века. М.: Искусство, 1974. [Pruss I. *Small art history. Western European art of the XVII century*. Moscow: Art, 1974 (in Russian).]
- Древал А.В. Репродуктивная эндокринология. М.: GEOTAR-Media, 2022. [Dreval AV. *Reproductive endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Media, 2022. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).]
- [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (in Russian).]
- Brown J and Enggass R. *Italy and Spain. Sources and documents in the history of art series*. New Jersey: Prentice Hall, 1970.
- Балахонов А.В. Ошибки развития. СПб.: Элби-СПб., 2001. [Balakhonov A.V. *Development errors*. St. Petersburg: Elbi-SPb., 2001 (in Russian).]
- Зонтаг С. Америка в фотографиях: сквозь тусклое стекло. М.: Ад Маргинем Пресс, 2013. [Sontag S. *America in photos: through a dim glass*. Moscow: Ad Marginem Press, 2013 (in Russian).]
- Tenneriello S. *Spectacle culture and American identity 1815–1940*. NY, 2003.
- Мерло-Понти М. Феноменология восприятия. Перевод с фр. Под редакцией И.С. Вдовиной и С.Л. Фокина. СПб.: Ювента-Наука, 1999 [Merleau-Ponty M. *Phenomenology of perception*. Translated from French. Ed. I.S. Vdovina S.L. Fokin. St. Petersburg: Juventa-Science, 1999 (in Russian).]
- Крючкова Ю., Филиппова Е.А., Даманская Е.Н., Девяткина Н.П. Заболевания щитовидной железы. Роль медицинского работника в профилактике заболеваний щитовидной железы: учебно-методическое пособие. Омск: БОУ ОО ЦПК РЗ, 2015. [Kryuchkova Y., Filippova E.A., Damanskaya E.N., Devyatkina N.P. *Diseases of the thyroid gland. The role of a medical worker in the prevention of thyroid diseases: educational and methodical manual*. Omsk: BOU OO CPC RZ, 2015 (in Russian).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология в искусстве. М.: GEOTAR-Media, 2021. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Endocrinology in art*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian).]
- Лоудс Д. Генрих VIII и его королевы. Пер. с англ. Ю.И. Губатова. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. [Loades D. *Henry VIII and his queens*. Translated from English by Yu.I. Gubatov. Rostov-on-Don: Phoenix, 1997 (in Russian).]
- Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Гипотиреоз и беременность. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2019; 2: 97–101. [Titova L.Y., Aristarkhov V.G., Puzin D.A. *Hypothyroidism and pregnancy*. Russian Medico-Biological Bulletin Named after Academician I.P. Pavlov. 2019; 2: 97–101 (in Russian).]
- Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). Эндокринная хирургия. 2013; 1: 23–33 с. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. *Graves' disease (clinical lecture)*. Endocrine surgery. 2013; 1: 23–33 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Самсонова Ксения Олеговна** – ассистент каф. микробиологии, вирусологии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ksusha.ks4300@gmail.com. ORCID: 0009-0000-7643-4209

**Kseniya O. Samsonova** – Assistent, Bashkir State Medical University. E-mail: ksusha.ks4300@gmail.com; ORCID: 0009-0000-7643-4209

Поступила в редакцию / Received: 09.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 13.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.06.2023



# Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии в реальной клинической практике: диуретики сквозь призму лекарственной безопасности

Д.И. Трухан✉, Н.В. Багишева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Применение диуретиков при артериальной гипертензии патогенетически обосновано, что обусловлено значимой ролью увеличения объема циркулирующей крови и задержки ионов натрия во внутренней среде организма, в повышении артериального давления. В клинических рекомендациях выбор диуретика для лечения АГ ограничен 3 препаратами: гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики часто объединяются в единую группу «тиазиды», однако они имеют существенные различия в механизме своего действия, клинических эффектах, профиле лекарственной безопасности, отчасти – в параметрах эффективности контроля артериального давления, а также доказательной базе в рандомизированных клинических исследованиях. В первой части обзора наряду с доказательствами эффективности применения диуретиков при артериальной гипертензии, рассмотрены различные аспекты лекарственной безопасности препаратов этой группы, как возможные метаболические нарушения, так и более редкие, но возможные нарушения со стороны органа зрения, кожные побочные реакции и риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. Во второй части обзора рассмотрены вопросы эффективности и безопасности тиазидоподобного диуретика индапамида.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, лекарственная безопасность, диуретики, лечение, индапамид, гидрохлоротиазид, хлорталидон.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Багишева Н.В. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии в реальной клинической практике: диуретики сквозь призму лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 49–60. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00256

## Rational pharmacotherapy of arterial hypertension in real clinical practice: diuretics through drug safety

Dmitry I. Trukhan✉, Natalya V. Bagisheva

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

The use of diuretics in arterial hypertension is pathogenetically justified, which is due to the significant role of an increase in the volume of circulating blood and the retention of sodium ions in the internal environment of the body, in increasing blood pressure. In clinical guidelines, the choice of a diuretic for the treatment of hypertension is limited to 3 drugs: hydrochlorothiazide, chlorthalidone and indapamide. Thiazide and thiazide-like diuretics are often combined into a single group of "thiazides", however, they have significant differences in the mechanism of their action, clinical effects, drug safety profile, partly in the parameters of the effectiveness of blood pressure control, as well as the evidence base in randomized clinical trials. In the first part of the review, along with evidence of the effectiveness of the use of diuretics in arterial hypertension, various aspects of the drug safety of drugs in this group are considered, both possible metabolic disorders and more rare, but possible disorders of the organ of vision, skin adverse reactions and the risk of acute respiratory distress syndrome. The second part of the review considers the efficacy and safety of the thiazide-like diuretic indapamide.

**Key words:** arterial hypertension, rational pharmacotherapy, drug safety, diuretics, treatment, indapamide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone.

**For citation:** Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Rational pharmacotherapy of arterial hypertension in real clinical practice: diuretics through drug safety. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 49–60. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00256

Артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [1].

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти [2–4].

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [5]. Важной составляющей рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность [6, 7] – одно из приоритетных базисных направлений современной медицины и фармации [8, 9].

**Диуретики в лечении АГ.** Применение диуретиков при АГ патогенетически обосновано, что обусловлено значимой ролью увеличения объема циркулирующей крови и задержки ионов натрия во внутренней среде организма, в повышении артериального давления (АД) [10].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики на протяжении более 60 лет (после появления первого препарата этой группы в 1957 г.) входят в число основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) 1-й линии антигипертензивной терапии. В рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH) 2018 г. [11] и Российских клинических рекомендациях 2020 г. [12] выбор диуретика для лечения АГ ограничен 3 препаратами: гидрохлоротиазид (ГХТ), хлорталидон и индапамид.

Ведущее место тиазидные и тиазидоподобные диуретики, безусловно, занимают в терапии АГ с низкой продукцией ренина, когда на первый план в формировании АГ выходит объем-зависимый патогенетический механизм, связанный с задержкой жидкости в организме, что часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД), пожилого возраста, мультиморбидных больных с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также у представителей негроидной расы [10].

Диуретики объединяют несколько подгрупп препаратов с разным механизмом действия. С учетом ренальных эффектов тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (ГХТ, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и хлорталидон, второе поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон) [13].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики часто объединяются в единую группу «тиазиды», однако они имеют существенные различия в механизме своего действия, клинических эффектах, профиле лекарственной безопасности, отчасти – в параметрах эффективности контроля АД, а также доказательной базе в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [14]. Так, ГХТ имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, для индапамида такой зависимости не выявлено, а для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого компонента действия [14].

В РКИ и метаанализах накоплена обширная доказательная база о позитивном влиянии диуретиков на прогноз в виде снижения риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [15]. При этом в рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) [11] подчеркивается, что тиазидоподобные диуретики превосходят тиазидные в отношении эффективности и прогностической значимости. В метаанализе китайских кардиологов, которые провели объединенное исследование результатов 19 РКИ [16] с участием 112 113 пациентов

(56 802 получавших диуретики; 55 311 в контрольной группе) было установлено, что лечение тиазидными и тиазидоподобными диуретиками было связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов – ОШ 0,86,  $p=0,007$ ) и сердечной недостаточности (ОШ 0,62,  $p<0,001$ ), но не отличалось от инсульта (ОШ 0,92,  $p=0,438$ ) или ишемической болезни сердца (ОШ 0,95,  $p=0,378$ ) между диуретиками и контрольной группой. Дальнейший анализ, проведенный авторами, показал, что наблюдаемые преимущества были связаны с применением тиазидоподобных диуретиков, а не с диуретиками тиазидного типа, с более значимым снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,78,  $p<0,001$ ), сердечной недостаточности (ОШ 0,57,  $p<0,001$ ) и инсульта (ОШ 0,82,  $p=0,016$ ).

Вместе с тем при сходном влиянии тиазидоподобных диуретиков на снижение цереброваскулярных событий / инсультов и общую смертность хлорталидон увеличивает риск первичной ишемической болезни сердца (относительный риск – ОР 2,0, 95% ДИ 0,86–4,67) по сравнению с индапамидом (ОР 0,53, 95% ДИ 0,36–0,77) [14].

В системном обзоре и метаанализе ученых из США (38 РКИ) [17] показано, что тиазидоподобные диуретики превосходят ГХТ в снижении массы миокарда левого желудочка в 2 раза.

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: для хлорталидона этот показатель составляет 40–60 ч, для индапамида – до 14–24 ч, а для ГХТ – 6–15 ч [14]. Длительность действия хлорталидона составляет 48–72 ч, для индапамида  $\geq 24$  ч, а у ГХТ существенно варьирует, составляя в среднем 16 ч. В сравнительном исследовании низких доз диуретиков хлорталидона 6,25 мг и ГХТ 12,5 мг по результатам суточного мониторинга АД индийскими кардиологами сделан вывод, что ГХТ в дозе 12,5 мг оказывает антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время и не влияет на уровень АД в ночные часы, что не позволяет рассматривать монотерапию низкими дозами ГХТ в качестве эффективной терапии АГ [18].

Возможность использования ГХТ для монотерапии в качестве препарата 1-й линии для лечения АГ поставили под сомнение и ученые из Колумбийского университета (США) в систематическом обзоре и метаанализе, в который были включены 14 РКИ с применением ГХТ в дозе 12,5–25 мг и 5 исследований с ГХТ в дозе 50 мг, в котором был проведен амбулаторный мониторинг АД и сравнение контроля АД в течение 24 ч при использовании ГХТ и других АГП [19]. Авторы отметили явно недостаточный антигипертензивный эффект ГХТ в сравнении с четырьмя другими основными классами АГП, как по систолическому, так и по диастолическому АД [19].

В этой связи следует помнить, что ночное снижение АД является важной составляющей его суточного профиля, поскольку в большей степени, по сравнению с дневным, влияет на прогноз пациента в отношении сер-



дечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [20–22]. Так, установлено, что наиболее неблагоприятным суточным профилем АД служит тип night-picker – при котором АД в ночное время не только не снижается, а напротив, повышается. Для типа night-picker характерна тесная ассоциация с поражением органов-мишеней при АГ, а также связано наибольшее число сердечных смертей, инфарктов, транзиторных ишемических атак и инсультов [20–22].

**Лекарственная безопасность диуретиков.** Наряду с вопросом эффективности различных диуретиков, используемых для лечения АГ, актуальным является профиль их лекарственной безопасности.

**Метаболические нарушения.** В ряде метаанализов высказываются опасения о том, что терапия диуретиками может приводить к нарушениям электролитного баланса, негативным метаболическим эффектам – нарушениям липидного, пуринового и углеводного обмена, вплоть до повышения риска развития СД 2-го типа [23–27]. Прежде всего эти опасения относятся к тиазидным и тиазидоподобным диуретикам первого поколения – ГХТ и хлорталидону. Так, в крупномасштабном многоцентровом сравнительном когортном исследовании [28] были проанализированы эпизоды амбулаторного и стационарного лечения пациентов, впервые использовавших антигипертензивную монотерапию диуретиками в США за период 2001–2018 гг. Из 730 225 пациентов (средний возраст 51,5 года, 61,6% женщины) 36 918 получали хлорталидон и 693 337 получали ГХТ. Хлорталидон был связан со значительно более высоким риском гипокалиемии (ОР 2,72, 95% ДИ 2,38–3,12), гипонатриемии (ОР 1,31, 95% ДИ 1,16–1,47), острой почечной недостаточности (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15–1,63), хронического заболевания почек (ОР 1,24, 95% ДИ 1,09–1,42) и СД 2-го типа (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12–1,30) и со значительно более низким риском диагностированного аномального увеличения массы тела (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61–0,86). Исследователи подчеркивают, что использование хлорталидона было связано с более высоким риском почечных и электролитных нарушений [28]. В другом обзоре отмечается, что риск гипонатриемии, гипокалиемии и гиперурикемии, связанные с ГХТ, ниже, чем при использовании хлорталидона, но при этом терапия ГХТ менее эффективно снижала АД в сравнении с хлорталидоном, бендрофлуметиазидом и особенно индапамидом, и была на 18% и более связана с побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с хлорталидоном [29].

В метаанализах, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности ГХТ, хлорталидона и индапамида, отмечается, что тиазидоподобные диуретики превосходят ГХТ в снижении АД без увеличения частоты гипокалиемии и гипонатриемии и изменений со стороны показателей углеводного и липидного обмена [30, 31]. В метаанализе ученых из Тайваня показано, что даже у пациентов, принимавших низкие дозы ГХТ, отмечается существенное повышение уровня глю-

козы натошак и  $HbA_{1c}$ , и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности [26].

Метаанализ сравнительного риска дискалимии (гипер- и гипокалиемии) представителей различных групп антигипертензивных препаратов, применяемых в качестве монотерапии и комбинированного лечения [32], продемонстрировал значимое повышение риска развития гипокалиемии по сравнению с плацебо при использовании комбинации блокаторов рецепторов к ангиотензину II с высокой дозой ГХТ (25 мг).

Для оценки распространенности гипокалиемии, связанной с приемом ГХТ, американские исследователи включили в исследование взрослых пациентов в возрасте  $\geq 20$  лет из национальной программы социального исследования, проводимой Национальным центром статистики здравоохранения (NHANES) в 1999–2018 гг. [33]. Гипокалиемия была отмечена у 12,6% пациентов, принимавших ГХТ, что эквивалентно ~2,0 млн взрослых в США. Более высокий риск гипокалиемии отмечен у женщин (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,74–2,83), неиспаноязычных представителей негроидной расы (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,31–2,08), лиц с дефицитом массы тела (ОШ 4,33, 95% ДИ 1,34–13,95) и пациентов, принимавших ГХТ в течение 5 лет или более (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,06–2,04).

Эти же авторы оценили частоту гипокалиемии у пациентов, принимавших тиазидоподобный диуретик индапамид [34]. В проведенном ими крупном популяционном исследовании с 147 319 человеко-годами наблюдения (всего 62 881 пациент, принимавший индапамид) тяжелая гипокалиемия, требующая госпитализации, была редкостью – отмечена у 509 пациентов (0,8%). Ученые отметили, что 53% этих госпитализаций произошли в течение 1-го года лечения, а 1/2 из них в первый год произошла в течение первых 16 нед. С госпитализацией был связан женский пол (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,45–2,12). В многомерной исследовательской модели пожилой возраст не был значимым предиктором. Во время госпитализации не было отмечено смертельных случаев, а средняя продолжительность пребывания в стационаре составила один день.

В многоцентровом американском сравнительном РКИ хлорталидона и ГХТ (13 523 пациента) частота гипокалиемии была выше в группе хлорталидона, чем в группе ГХТ (6,0% против 4,4%,  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов, получавших хлорталидон, не отмечено более низкой частоты основных сердечно-сосудистых исходов или смертей, не связанных с раком, чем у пациентов, получавших ГХТ [35].

**Нарушения со стороны органа зрения.** Во втором десятилетии нынешнего века инструкции по применению ГХТ были дополнены информацией о возможном развитии острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы [36–38]. Одним из первых сообщений была публикация американских офтальмологов в 1995 г. о возможном развитии двусторонней закрытоугольной глаукомы, связанной с повышенной чувствительностью к ГХТ [39]. Канадские и амери-

канские офтальмологи связали развитие двусторонней острой закрытоугольной глаукомы с гипонатриемией, вызванной ГХТ [40].

Корейские офтальмологи описали 2 случая вызванной ГХТ двусторонней миопии с острым началом и мелированием передних камер у женщин среднего возраста, которые обратились с жалобами на острое двустороннее ухудшение зрения [41]. Обе пациентки имели хорошую остроту зрения без корректирующих линз до начала приема ГХТ. Полное офтальмологическое обследование выявило двусторонний миопический сдвиг, повышение внутриглазного давления, мелирование передних камер, хориоидальный выпот, лучистые складки сетчатки и хемоз конъюнктивы. Примерно через неделю после прекращения приема ГХТ все глазные изменения полностью исчезли.

Китайские офтальмологи описали у 34-летней азиатской женщины выраженное снижение остроты бинокулярного зрения через 6 ч после приема только одной дозы ГХТ 25 мг, топирамата 25 мг и флуоксетина 22,4 мг для снижения массы тела [42]. У пациентки диагностировали острую двустороннюю миопию и сужение угла зрения. При первичном осмотре выявлено снижение остроты зрения 20/100 с обеих сторон, повышение внутриглазного давления 23 мм рт. ст. на правом глазу и 24 мм рт. ст. на левом, супрахориоидальный выпот и сужение угла. После отмены этих препаратов и назначения препаратов, снижающих внутриглазное давление, зрение постепенно нормализовалось.

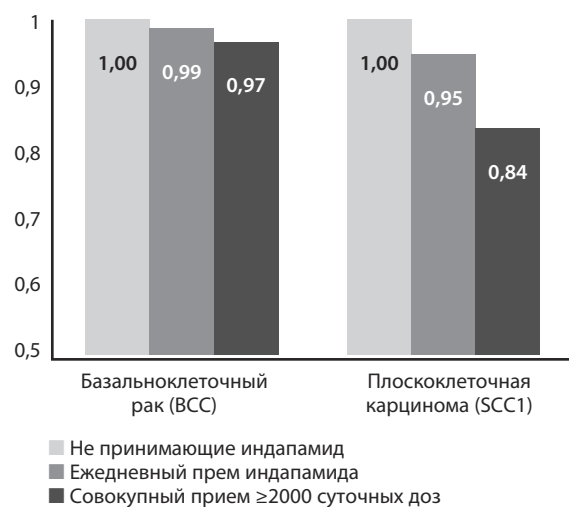
Индийские офтальмологи описали случай внезапной потери зрения из-за развития острой миопии после приема хлорталидона [43]. Клинически это было связано с цилиарным спазмом, неглубоким периферическим хориоидальным выпотом и стриями сетчатки в макуле с увеличением толщины желтого пятна, наблюдаемым на оптической когерентной томографии. После отмены хлорталидона зрение постепенно нормализовалось.

**Кожные побочные реакции.** В конце 2018 г. ряд производителей лекарственных препаратов для лечения АГ, содержащих в качестве действующего вещества ГХТ, заявили о выявлении новых побочных эффектов [44]. Согласно данным двух фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [45, 46], была продемонстрирована связь между приемом ГХТ и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базально-клеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточного рака кожи (ПРК). Применение ГХТ (в суммарной дозе  $\geq 50\ 000$  мг) было связано с ОР 1,29 (95% ДИ 1,23–1,35) для БКК и ОР 3,98 (95% ДИ 3,68–4,31) для ПРК.

Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТ. При кумулятивной дозе ( $\geq 200\ 000$  мг ГХТ) отмечены ОР 1,54 (95% ДИ 1,38–1,71) составил для БКК и ОР 7,38 (95% ДИ, 6,32–8,60) для ПРК.

Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие ГХТ. Пациентам,

Ассоциация риска развития немеланомного рака кожи с приемом индапамида (95% ДИ) [46]  
Association of the risk of non-melanoma skin cancer with the use of indapamide (95% CI) [46].



принимающим ГХТ и содержащие его комбинированные препараты необходимо регулярно осматривать кожу и следить за появлением новых подозрительных поражений или изменения уже имеющихся. При обнаружении подозрительных изменений кожи следует незамедлительно обратиться к врачу. Для минимизации риска развития НМРК пациентам следует ограничить воздействие солнечного света и ультрафиолетовых лучей, а также пользоваться защитными средствами. Для пациентов с НМРК в анамнезе следует пересмотреть целесообразность применения ГХТ [47]. Диагностике изменений кожи при приеме ГХТ может помочь фототестирование, фотопатч-тестирование и биопсия кожи [48].

Датские ученые отметили, что использование других диуретиков и антигипертензивных средств не было связано с НМРК. Так, при использовании индапамида, напротив, исследователями отмечена (см. рисунок) отрицательная ассоциация с НМРК [46].

Португальские ученые также отметили возможную связь между использованием ГХТ и НМРК, и сообщили, что португальское национальное управление по лекарственным средствам и продуктам медицинского назначения (INFARMED) выпустило предупреждение для медицинских работников о повышенном риске НМРК у пациентов, подвергшихся воздействию кумулятивных доз ГХТ [49]. Испанские исследователи [50] использовали данные испанской системы фармаконадзора и отметили, что для развития БКК ОШ составляет 4,8 (95% ДИ, 2,2–10,7), а для развития ПРК ОШ=3,2 (95% ДИ, 0,9–10,5).

В систематическом обзоре французских ученых [51] продемонстрирован повышенный риск развития ПРК. В другом исследовании в одноцентровой когорте реципиентов почек (n=2155), комбинированных реципиентов почки+поджелудочная железа (n=282) и пациентов после трансплантации поджелудочной железы (n=59) французскими трансплантологами отмечено, что воз-

действие ГХТ было связано с двукратно более высоким риском ПРК [52].

Связь между приемом ГХТ и повышенным риском развития НМРК – БКК и ПРК, а также рака губы была выявлена учеными из Шотландии для населения Великобритании [53].

В ретроспективном исследовании ученых из США [54] показано, что использование ГХТ было связано с более высоким риском развития БКК (ОР 1,09, 95% ДИ 1,07–1,11) и ПРК (ОР 1,15, 95% ДИ 1,12–1,17) среди представителей европеоидной расы. Кумулятивная доза ГХТ 50 000 мг или более была связана с повышенным риском ПРК в общей популяции (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,05–1,35) и среди представителей европеоидной расы (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,10–1,47).

Канадские ученые провели популяционное когортное исследование, в котором выявили повышение риска ПРК при использовании ГХТ [55]. Так, после 8,6-летнего медианного наблюдения ГХТ ассоциировался с повышенным риском ПРК (ОР 1,50, 95% ДИ 1,06–2,11). Риск увеличивался с кумулятивной продолжительностью использования, с доказательствами ассоциации через 5–10 лет (ОР 2,10, 95% ДИ 1,20–3,67) и самым высоким через >10 лет (ОР 3,70, 95% ДИ 1,77–7,73). Аналогичным образом ОР увеличивался при кумулятивной дозе, причем более высокие оценки были получены для ≥100 000 мг (ОР 4,96, 95% ДИ 2,51–9,81).

В систематическом обзоре и метаанализе (2181 исследований) бразильских ученых [56] продемонстрирована вероятность развития плоскоклеточного рака губ и ПРК в любой области тела у пациентов, принимавших ГХТ, в 1,76 раза выше, чем у непринимавших ГХТ. Кроме того, у принимавших ГХТ наблюдалось повышение риска развития (ОР 1,80; 95% ДИ 1,71–1,89) ПРК в области головы и шеи.

В систематическом обзоре и метаанализе [57] ученых из Тайваня (всего более 17 млн пациентов) показана связь применения ГХТ с повышенным риском НМРК (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,08–1,24; ОР 1,26, 95% ДИ 1,04–1,54), ПРК (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,06–1,65; ОР 1,61, 95% ДИ 0,97–2,67) и меланомы (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,02–1,20; ОР 1,03, 95% ДИ 0,93–1,14). Повышенные риски для развития ПРК были связаны с высокими кумулятивными дозами ГХТ (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,43–4,57; ОР 1,20, 95% ДИ 1,00–1,45).

Применение ГХТ также ассоциировалось с различными подтипами меланомы, включая поверхностно распространяющуюся (ОШ 1,18, 95% ДИ 1,05–1,33) и узловую (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,08–1,39) формы и злокачественную меланому (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,08–1,39). Однако связь применения ГХТ с развитием меланомы отмечена в неазиатских странах. Никакого значимого увеличения риска развития рака кожи не было связано с применением бендрофлуметиазида и индапамида [57].

Ученые из США [58] проанализировали среди испаноязычных пациентов европеоидной расы 9176 случаев меланомы и данные 264 781 контрольной группы, и небольшое увеличение риска меланомы всех подтипов вместе взятых, связанное с высоким использова-

нием (≥50 000 мг) ГХТ (ОР 1,11, 95% ДИ 1,00–1,23). Риск был выше для подтипа лентиги (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,01–2,42). Несколько повышенный риск отмечен для узлового подтипа, но не был статистически значимым (ОШ 1,22, 95% ДИ 0,78–1,90), и также отмечена очень незначительная связь с поверхностным подтипом распространения (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,80–1,37).

В популяционном исследовании «случай–контроль» [59], которое включало 6880 пациентов, с впервые выявленным раком молочной железы, плоскоклеточным раком почки и инвазивным плоскоклеточным раком в период с 2003 по 2017 г. в Исландии и 69 620 человек в контрольной группе населения. Кумулятивная доза ГХТЗ выше 37 500 мг была связана с повышенным риском инвазивного ПРК (ОР 1,69; 95% ДИ 1,04–2,74). Пациенты, принимавшие ГХТ, также имели повышенный риск плоскоклеточного рака *in situ* (ОР 1,24; 95% ДИ 1,01–1,52) и БКК (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02–1,29).

Все эти данные не означают, что ГХТ должен быть запрещен для каждого пациента, поскольку он не оказывает прямого канцерогенетического воздействия, однако косвенно приводит к повышению фоточувствительности кожи [60].

В датском общенациональном обсервационном исследовании [61] авторы провели описательный анализ когорты, включающей всех датских пользователей антигипертензивного лечения с января 2016 г. по сентябрь 2020 г. (n=1 316 476), с особым акцентом на пользователей ГХТ (n=309 743). Авторы отметили, что после публикации данных о риске развития НМРК у пациентов, принимающих ГХТ, использование ГХТ сократилось на 44% с января 2016 г. по сентябрь 2020 г., при этом доля всех комбинированных антигипертензивных препаратов, в состав которых входил ГХТ, снизилась с 12,7% до 7,2%. Это снижение было более выраженным среди молодых пациентов и пациентов с указанием в анамнезе на рак кожи. Одновременно ежемесячный показатель новых пациентов, принимающих ГХТ, в Дании снизился с ≈2350 в течение 2017 г. до 652 в течение 2020 г.

Болгарские дерматологи [62] представили клинический случай развития редкого синдрома бабуина или симметричной лекарственной интертригинозной и изгибной экзантемы (синдром SDRIFE), который возник после приема комбинации валсартан + ГХТ 160/25 мг в течение 6 лет. Пациент, мужчина 57 лет, соответствовал всем пяти диагностическим критериям этого синдрома. Отмена комбинации валсартан + ГХТ, местное и системное применение глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов способствовали облегчению симптомов, а последующее наблюдение показало благоприятные результаты с полной ремиссией кожных высыпаний через 4 нед. Ранее португальские врачи сообщили о случае развития синдрома SDRIFE у 48-летней женщины [63], что характеризовалось появлением резко отграниченной эритемы нижних шейных складок, подмышечных впадин и ягодичной области, начавшейся через 4 дня после начала приема комбинации телмисартана + ГХТ для лечения АГ. Биопсия кожи вы-

явила плотный периваскулярный и периаднексальный лимфогистиоцитарный инфильтрат в поверхностной дерме с эозинофилами и тучными клетками. После отмены комбинации телмисартан + ГХТ и назначения глюкокортикостероидов отмечено постепенное исчезновение изменений на коже.

**Острый респираторный дистресс-синдром.** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в своем письме в марте 2023 г. дало рекомендации производителям лекарственных препаратов, содержащих в своем составе ГХТ, внести изменения в инструкции по его применению [64]. Это связано с тем, что в конце прошлого года зарубежные регуляторы обращения лекарственных средств (Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии – TGA от сентября 2022 г., Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям Японии Pharmaceutical and Medical Devices Agency – PMDA от ноября 2022 г. и регуляторный орган Канады – Health Canada от декабря 2022 г.) опубликовали новые данные по безопасности применения ГХТ, касающиеся возможного развития ранее не описанного побочного действия – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [64].

Сообщения о риске развития ОРДС у взрослых пациентов, связанном с приемом ГХТ, впервые появились в 1980-х годах [65, 66].

В 1990 г. пульмонологи из Кливленда (Огайо, США) описали клинический случай развития острого отека легких, вызванного ГХТ, и рассмотрели в своем обзоре 16 ранее описанных случаев [67].

В 1991 г. датские врачи описали развитие острого отека легких у 44-летней женщины, который развился через 30 мин после приема одной таблетки препарата Модуретик (ГХТ + амилорид). В обзоре авторы указывают на 18 случаев отека легких, вызванного ГХТ, описанные ранее [68]. В этом же году канадские ученые в своей публикации [69] рассмотрели клинические особенности 4 неопубликованных случаев и 26 опубликованных случаев острого аллергического интерстициального пневмонита, индуцированного ГХТ. Авторы отметили, что дебют пневмонита был острым, среднее время до появления симптомов составляло 44 мин. Преобладающим фактором риска являлся женский пол – 27 (90%) из 30 пациентов были женщинами. Средний возраст составлял 56 лет; таким образом, большинство женщин находились в постменопаузе. Лечение было поддерживающим; отказ от приема ГХТ был единственным эффективным методом профилактики.

В 1992 г. гериатры из Тайваня [70] описали развитие у мужчины 67 лет после приема таблетки ГХТ некардиогенного отека легких. Симптомы уменьшились после симптоматической терапии, но появились снова после повторного применения ГХТ. Иммунологические исследования показали повышенный уровень иммуноглобулина Е. Авторы в обзоре рассмотрели еще 22 ранее зарегистрированных случая. Параллельно врачи из

США [71] представили описание клинического случая развития у 42-летней женщины европеоидной расы тяжелого ОРДС через 30 мин после приема ГХТ. В рамках обсуждения в обзоре авторы рассмотрели еще 12 аналогичных клинических случаев.

В первом десятилетии XXI в. ученые из университета Торонто (Канада) в 2005 г. [72] привели описание трех случаев развития ОРДС у женщин в возрасте 64, 56 и 59 лет. В первых двух случаях через 10–60 мин после приема 25 мг ГХТ, в последнем после приема однократной дозы ГХТ + триамтерен. Приведенный обзор включал 36 дополнительных случаев некардиогенного отека легких после применения тиазидов. У пациентов симптомы развивались через 10–150 мин после приема ГХТ или другого тиазидного диуретика. Авторы отметили, что 90% задокументированных случаев произошли у женщин. В 2007 г. бельгийские кардиологи [73] сообщили о случае развития отека легких, связанного с низким давлением наполнения левого желудочка и гипотонией, возникшей у пациента вскоре после приема 12,5 мг ГХТ. Проведенный авторами анализ литературы (поиск Medline) выявил 49 подобных случаев. Авторы предположили, что в основе этой неблагоприятной лекарственной реакции на ГХТ лежит аллергическая реакция III типа.

В следующем десятилетии врачи из отделения неотложной медицинской помощи Бостона (США) [74] опубликовали сообщении о развитии у 50-летнего пациента после приема начальной дозы ГХТ прогрессирующей дыхательной недостаточности, для лечения которой они вынуждены были применить экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Подобный клинический случай параллельно был описан докторами из штата Иллинойс (США) [75]. Итальянские кардиологи [76] у 73-летней женщины после замены амлодипина на комбинированную терапию с рамиприл + ГХТ, через 20 мин после приема нового препарата отметили у пациентки появление лихорадки, рвоты и диареи, сразу за которыми последовало острое начало одышки.

ОРДС невольно возвращает нас к периоду пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и еще к одному возможному побочному эффекту диуретиков – повышению уровня мочевой кислоты.

**Гиперурикемия.** Наличие бессимптомной гиперурикемии и подагры как сопутствующего заболевания является абсолютным противопоказанием к применению ГХТ и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида [12], что также актуально в период пандемии COVID-19, поскольку SARS-CoV-2 может усиливать катаболические процессы в организме и приводить к развитию гиперурикемии [77]. Мочевая кислота потенциально вызывает повреждение почек путем изменения почечной ауторегуляции, ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, клеточного апоптоза, активации провоспалительного каскада и отложения кристаллов. Гиперурикемия у пациентов с COVID-19 может способствовать острому повреждению почек и неблагоприятным исходам [77–79].

Ассоциация использования диуретиков с повышенным риском развития подагры показана в целом ряде исследований и обзоров [80–83]. Многофакторный относительный риск возникновения подагры, связанный с текущим приемом антигипертензивных препаратов среди пациентов с гипертензией (n=29 138) составил для диуретиков 2,36 (95% ДИ 2,21–2,52), в то время как для лозартана 0,81 (95% ДИ 0,70–0,94) и 0,87 (95% ДИ 0,82–0,93) для антагонистов кальция [80].

Частота развития гиперурикемии и подагры неодинакова для разных классов диуретиков: наиболее часто она ассоциирована с приемом петлевых и тиазидных диуретиков, нежели тиазидоподобных [84, 85]. Комбинированное использование петлевых и тиазидных диуретиков [81] ассоциировалось с самыми высокими оценками относительного риска подагры 4,65 (95% ДИ 3,51–6,16). Статистически значимое увеличение мочевой кислоты на 35 мкмоль/л на фоне использования хлорталидона было продемонстрировано в исследовании SHEP [86] у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, вызванное диуретиками, развивается, как правило, в течение нескольких дней после начала лечения, может сохраняться при длительном ее проведении на протяжении всего лечения [87, 88] и усиливаться дозозависимым образом [89, 90].

Индапамид по сравнению с другими диуретиками в меньшей степени вызывает повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [91–96]. В Кокрейновском обзоре (Cochrane, 2014 г.) при непрямом сравнении влияния диуретиков на уровень мочевой кислоты продемонстрировано значимо меньшее влияние индапамида по сравнению с ГХТ и, особенно, хлорталидоном [94].

В нашем исследовании комбинация эналаприла с индапамидом (1-я группа) по сравнению с комбинацией эналаприла с ГХТ (2-я группа) через 3 мес лечения не только выявила высокую метаболическую нейтральность, но и показала более выраженный эффект в снижении уровня АД и улучшения качества жизни [96, 97]. В 1-й группе исходный уровень калия в сыворотке крови повысился на 1,7%, уровень глюкозы снизился на 1%, уровень мочевой кислоты повысился на 0,8%. Во 2-й группе исходный уровень калия в сыворотке крови снизился на 7,2%, уровень глюкозы повысился на 8,7%, уровень мочевой кислоты повысился на 4,5%.

Индапамид: эффективность и безопасность. Синтезированный в 1974 г. тиазидоподобный диуретик индапамид не стал мишенью для критических стрел по поводу своей эффективности и безопасности [98–100].

Индапамид оказывает антигипертензивный эффект на протяжении суток (как в дневное, так и ночное время), а также стабилизирует вариабельность АД, ко-

торая тесным образом ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений и прогрессированием поражения органов-мишеней АГ [101]. В дозах, используемых при АГ (0,625–2,5 мг/сут) индапамид действует, прежде всего, как артериальный вазодилататор. При его применении в дозе 2,5 мг/сут суточный объем мочи почти не изменяется. Индапамид, благодаря его хорошо документированному позитивному влиянию на сердечно-сосудистые и почечные исходы, представляет собой безопасный и ценный вариант лечения пациентов с высоким АД с учетом ассоциирующихся с АГ факторов риска [102].

В метаанализе 9 РКИ, включавшем более 10 тыс. пациентов показано, что частота нежелательных реакций при использовании индапамида сравнима с плацебо (ОР 0,97, 95% ДИ 0,76–1,22) [103]. В 6-месячном многоцентровом проспективном наблюдательном интвенционном открытом клиническом исследовании ACES с участием 9124 амбулаторных пациентов – авторами отмечена метаболическая нейтральность индапамида, сходная с карведилолом и амлодипином [104].

Индапамид практически не оказывает влияния на метаболические процессы в организме: экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и в ретардированной форме (1,5 мг), в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и СД 2-го типа, метаболическим синдромом и у пациентов пожилого возраста), подтверждена результатами международных и российских исследований ADVANCE, HYVET, NESTOR, PROGRESS, АРГУС-2, МИНОТАВР, ЭПИГРАФ и целого ряда других [13, 100].

В экспериментальном исследовании индапамид предотвращал развитие фиброза миокарда у молодых спонтанно гипертензивных крыс, но при этом не оказывал влияния на соотношение коллагена типа I к типу III. Антифибротический эффект индапамида не связан с метаболизмом оксида азота [105].

Нефропротективный эффект индапамида [106] наиболее отчетливо продемонстрирован в комбинации с периндоприлом на всех стадиях хронической болезни почек у пациентов с АГ и СД [107, 108].

На основании результатов 26 РКИ индапамид рассматривается как оптимальный диуретик для применения у пациентов с нормолипидемией или гиперлипидемией, поскольку увеличивает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, и при этом не повышает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности [109].

Таким образом, индапамид, имеющий доказанные органопротективные свойства, наиболее оптимальный метаболический профиль среди диуретиков и благоприятно влияющий на прогноз в рамках сердечно-сосудистого континуума, занимает прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [98–110].

Индапамид одобрен FDA не только для лечения первичной гипертензии в качестве монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, но

и для лечения задержки соли и жидкости, связанной с хронической сердечной недостаточностью [111].

Генерический препарат индапамида – Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) является единственным генериком индапамида с наличием объективных доказательств терапевтической эквивалентности с двумя формами выпуска оригинального индапамида [112]. Успешный опыт использования препарата Индап® в России на протяжении 25 лет, данные широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах Российской Федерации и других странах, свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных мультиморбидных пациентов (с артериальной гипертензией и СД 2-го типа или метаболическим синдромом, пациентов гериатрической практики). Индап® может эффективно и безопасно применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [98, 99, 110, 112–117].

Появление на российском фармацевтическом рынке новой формы выпуска препарата Индап®, делимой на 4 равные части (со специальной риской) таблетки индапамида 2,5 мг, не только способствует удобству его применения и повышению приверженности пациентов к лечению, но и дает возможность врачу в условиях реальной клинической практики титровать индапамид в 4 разных дозах (0,625 мг, 1,25 мг, 1,875 мг, 2,5 мг) и комбинировать его с другими АГП, что способствует профилактике дозозависимых нежелательных реакций за счет возможности постепенного титрования дозы, позволяет индивидуализировать подбор минимально эффективной дозы индапамида, что наиболее актуально для пациентов старших возрастных групп, с наличием ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также в постковидном периоде после новой коронавирусной инфекции (COVID-19), для которого характерна нестабильность АД.

### Заключение

Завершая обсуждение вопросов рациональной фармакотерапии АГ и рассмотрение диуретиков сквозь призму лекарственной безопасности, хотелось бы вспомнить две рекомендации: основоположника клинической фармакологии в нашей стране академика Бориса Евгеньевича Вотчала – «Мы живем в век безопасной хирургии и все более опасной лекарственной терапии», и основоположника научной медицины Гиппократ – «При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить», о которых не стоит забывать при выборе лекарственной терапии в реальной клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит, 2016. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478361> [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Bolezni serdechno-sosudistoy sistemy: klinika, diagnostika i lechenie*. Saint Petersburg: SpecLit, 2016. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478361> (in Russian).]
- Викторова И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И. Влияние социально-демографических и психологических факторов на приверженность к антигипертензивной терапии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5 (89): 75–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22561261> [Viktorova I.A., Lisnyak M.V., Truhan D.I. *Vliyanie social'no-demograficheskikh i psihologicheskikh faktorov na priverzhennost' k antigipertenzivnoy terapii*. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2014; 5 (89): 75–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22561261> (in Russian).]
- Демографический ежегодник России. 2021. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/B21\\_16/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/B21_16/Main.htm) [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2021. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/B21\\_16/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/B21_16/Main.htm) (in Russian).]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. Гериатрические аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Truhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. *Bolezni serdechno-sosudistoy sistemy: klinika, diagnostika i lechenie*. *Geriatricheskie aspekty v kardiologii*. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
- Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 4. URL: [https://scardio.ru/en/guidelines/rsc\\_guidelines/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_racionalnoy\\_farmakoterapii\\_bolnyh\\_serdechnososudistymi\\_zabolevaniyami/](https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_racionalnoy_farmakoterapii_bolnyh_serdechnososudistymi_zabolevaniyami/) [Nacional'nye rekomendacii po racional'noj farmakoterapii bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8 (6), Prilozhenie 4. URL: [https://scardio.ru/en/guidelines/rsc\\_guidelines/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_racionalnoy\\_farmakoterapii\\_bolnyh\\_serdechnososudistymi\\_zabolevaniyami/](https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_racionalnoy_farmakoterapii_bolnyh_serdechnososudistymi_zabolevaniyami/) (in Russian).]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 5: 21–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21746647> [Truhan D.I., Tarasova L.V. *Racional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013; 5: 21–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21746647> (in Russian).]
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 11: 45–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21014169> [Truhan D.I. *Vybor lekarstvennogo preparata s pozicij racional'noj farmakoterapii*. *Consilium Medicum*. 2013; 11: 45–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21014169> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019; 02: 10–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> [Truhan D.I., Konshu N.V. *Racional'naya farmakoterapiya v klinike vnutrennih boleznej skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoj bezopasnosti*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2019; 02: 10–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian).]
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 [Truhan D.I. *Racional'naya farmakoterapiya v real'noj klinicheskoy praktike skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoj bezopasnosti*. *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 (in Russian).]
- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (4): 527–47. DOI: 10.1517/14656566.2014.879118
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых. РКО. 2020. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) [Klinicheskije rekomendacii Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. РКО. 2020. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) (in Russian).]
- Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Дрокина О.В. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии в реальной клинической практике сквозь призму лекарственной безопасности и мультиморбидности. *Терапия*. 2021; 2 (44): 141–52. DOI: 10.18565/therapy.2021.2.141-152 [Truhan D.I., Davydov E.L., Drokina O.V. *Racional'naya farmakoterapiya arterial'noj gipertenzii v real'noj klinicheskoy praktike skvoz' prizmu lekarstvennoj bezopasnosti i mul'timorbidnosti*. *Terapiya*. 2021; 2 (44): 141–52. DOI: 10.18565/therapy.2021.2.141-152 (in Russian).]
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 2019; 37 (8): 1574–86. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002088
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32 (12): 2285–95. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000378
- Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28 (12): 1453–63. DOI: 10.1093/ajh/hpv050
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20 (10): 1507–15. DOI: 10.1111/jch.13386
- Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (4): 379–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.083
- Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (5): 590–600. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.053
- Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370 (9594): 1219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61538-4
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23 (10): 645–53. DOI: 10.1038/jhh.2009.9
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1731–68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964
- Chrysant SG, Neller GK, Dillard B, Frohlich ED. Effects of diuretics on lipid metabolism in patients with essential hypertension. *Angiology* 1976; 27 (12): 707–11. DOI: 10.1177/000331977602701205.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network metaanalysis. *Lancet* 2007; 369 (9557): 201–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
- Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (9): 639–43. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x
- Lin J-J, Chang H-C, Ku C-T, Chen H-Y. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (13): 2926–34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424996/>
- Zhang X, Zhao Q. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18 (4): 342–51. DOI: 10.1111/jch.12679
- Hripesak G, Suchard MA, Shea S et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (4): 542–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.7454

29. Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30 (4): 361–5. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000178
30. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
31. Liang W, Ma H, Cao L et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21 (11): 2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205
32. Qin L, Zhang N, Ishigami J et al. Dyskalemia risk associated with fixed-dose anti-hypertensive medication combinations. *J Hum Hypertens* 2022; 36 (11): 989–95. DOI: 10.1038/s41371-021-00600-w
33. Lin Z, Li HL, Tsoi MF, Cheung BMY. Hypokalaemia associated with hydrochlorothiazide used in the treatment of hypertension in NHANES 1999-2018. *J Hum Hypertens* 2022. DOI: 10.1038/s41371-022-00704-x
34. Lin Z, Cheung BMY, Tang V, Tsoi MF. Incidence of severe hypokalaemia in patients taking indapamide. *Intern Emerg Med* 2023; 18 (2): 549–57. DOI: 10.1007/s11739-023-03209-8
35. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM et al; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022; 387 (26): 2401–10. DOI: 10.1056/NEJMoa2212270
36. Гидрохлоротиазид: новые данные о безопасности. URL: [http://www.rlsnet.ru/news\\_1791.htm](http://www.rlsnet.ru/news_1791.htm) [Gidrohlorotiazid: novye dannye o bezopasnosti. URL: [http://www.rlsnet.ru/news\\_1791.htm](http://www.rlsnet.ru/news_1791.htm) (in Russian).]
37. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина. 2014. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26002880> [Truhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organa zreniya pri zabolevaniyah vnutrennih organov. M.: Prakticheskaya medicina. 2014. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26002880> (in Russian).]
38. Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13 (3): 104–9. DOI: 10.5005/jp-journals-10078-1261
39. Geanon JD, Perkins TW. Bilateral acute angle-closure glaucoma associated with drug sensitivity to hydrochlorothiazide. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 (10): 1231–2. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100100019012
40. Chen SH, Karanjia R, Chevrier RL, Marshall DH. Bilateral acute angle closure glaucoma associated with hydrochlorothiazide-induced hyponatraemia. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014206690. DOI: 10.1136/bcr-2014-206690
41. Roh Y-R, Woo SJ, Park KH. Acute-Onset Bilateral Myopia and Ciliochoroidal Effusion Induced by Hydrochlorothiazide. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO* 2011; 25 (3): 214–7. DOI: 10.3341/kjo.2011.25.3.214
42. Wu C, Pan H, Feng S et al. Low-dose topiramate and hydrochlorothiazide-associated early acute myopia and angle narrowing: A case report. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1062160. DOI: 10.3389/fmed.2023.1062160
43. Mahesh G, Giridhar A, Saikumar SJ, Fegde S. Drug-induced acute myopia following chlorthalidone treatment. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55 (5): 386–8. DOI: 10.4103/0301-4738.33830
44. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 26.12.2018 № 01И-3093/18. О новых данных по безопасности лекарственных препаратов содержащих в качестве действующего вещества гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/56341> [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravoohraneniya. Informacionnoe pis'mo ot 26.12.2018 № 01I-3093/18. O novyh dannyh po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov soderzhashchih v kachestve dejstvuyushchego veshchestva gidrohlorotiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/56341> (in Russian).]
45. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
46. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
47. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 05.02.2019 № 01И-318/19. О внесении изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/57228> [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravoohraneniya. Informacionnoe pis'mo ot 05.02.2019 № 01I-318/19. O vnesenii izmenenij v instrukcii po primeneniyu lekarstvennykh preparatov, soderzhashchih gidrohlorotiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/57228> (in Russian).]
48. Llamas-Molina JM, Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. What Dermatologists Should Know About Thiazides. *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113 (5): 498–504. DOI: 10.1016/j.ad.2021.12.015
49. Garrido PM, Borges-Costa J. Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020; 39 (3): 163–70. DOI: 10.1016/j.rpepc.2019.07.008
50. Lecaros-Astorga DA, Molina-Guarneros JA, Rodríguez-Jiménez P et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59 (4): 280–8. DOI: 10.5414/CP203769
51. Becquart O, Guillot B, Bourrain J-L et al. Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review. *Rev Med Interne* 2019; 40 (9): 617–22. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.008
52. Letellier T, Le Borgne F, Kerleau C et al; Divat Consortium. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 (12): 1804–13. DOI: 10.2215/CJN.02560220
53. Carney K, Cousins M. Does hydrochlorothiazide increase the incidence of skin, lip and oral cancer in a UK population? *Evid Based Dent* 2022; 23 (1): 38–9. DOI: 10.1038/s41432-022-0255-x
54. Eworuke E, Haug N, Bradley M et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr* 2021; 5 (2): pkab009. DOI: 10.1093/jncics/pkab009
55. Rouette J, Yin H, Pottegård A et al. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf* 2021; 44 (2): 245–54. DOI: 10.1007/s40264-020-01015-1
56. de Macedo Andrade AC, Felix FA, Franca GM et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78 (6): 919–30. DOI: 10.1007/s00228-022-03299-x
57. Shao SC, Lai CC, Chen YH et al. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2022; 20 (1): 228. DOI: 10.1186/s12916-022-02419-9
58. Habel LA, Achacoso N, Fireman B et al. Hydrochlorothiazide and risk of melanoma subtypes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30 (10): 1396–401. DOI: 10.1002/pds.5266
59. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R et al. Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: A population-based case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (3): 669–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.08.025
60. Damps T, Czuwara J, Warszawik-Hendzel O et al. The role of drugs and selected dietary factors in cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38 (2): 198–204. DOI: 10.5114/ada.2021.106196
61. Pottegård A, Bech BH, Pedersen SA, Christensen B. Use of hydrochlorothiazide in Denmark following publication of skin cancer risk findings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30 (11): 1611–6. DOI: 10.1002/pds.5350
62. Tchernev G, Oliveira N, Kandathil LJ. Baboon syndrome (SDRIFE) after valsartan/hydrochlorothiazide intake for several years. *Dermatol Reports* 2021; 14 (2): 9412. DOI: 10.4081/dr.2022.9412
63. Ferreira O, Mota A, Morais P et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by telmisartan-hydrochlorothiazide. *Cutan Ocul Toxicol* 2010; 29 (4): 293–5. DOI: 10.3109/15569527.2010.491103
64. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Информационное письмо № 4785 от 13 марта 2023 г. [Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie «Nauchnyj centr ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya» (FGBU «NCESMP» Minzdrava Rossii). Informacionnoe pis'mo № 4785 ot 13 marta 2023 g. (in Russian).]
65. Levay ID. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18 (3): 238–9. DOI: 10.1177/106002808401800311
66. González G, Ligueros M, Castro P et al. Adult respiratory distress syndrome associated with hydrochlorothiazide: a report of 2 cases and review of the literature. *Rev Med Chil* 1988; 116 (10): 1047–53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3077199/>



67. Kavaru MS, Ahmad M, Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema. *Amirthalangam KN. Cleve Clin J Med* 1990; 57 (2): 181–4. DOI: 10.3949/ccjm.57.2.181
68. Nielsen-Kudsk JE, Knudsen AS, Sorensen PV. Pulmonary edema induced by hydrochlorothiazide/amilofide (Moduretic). *Ugeskr Laeger* 1991; 153 (11): 791–2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2008731/>
69. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *CMAJ* 1991; 145 (1): 28–34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2049694/>
70. Shieh CM, Chen CH, Tao CW et al. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema: a case report and literature review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992; 50 (6): 495–9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1338027/#affiliation-1>
71. Garcia MJ, Kidwai Z, Rosa J, Cooper EB. Thiazide-induced pulmonary edema: a case report. *Conn Med* 1992; 56 (4): 185–6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1606817/>
72. Knowles SR, Wong GA, Rahim SA et al. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (9): 1258–65. DOI: 10.1592/phco.2005.25.9.1258
73. Goetschaleck K, Ceuppens J, Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2007; 62 (2): 215–20. DOI: 10.2143/AC.62.2.2020246
74. Jansson PS, Leisten DC, Sarkisian TM et al. Recurrent Hydrochlorothiazide-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Emerg Med* 2018; 55 (6): 836–40. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.09.019
75. Kane SP, Cohen E. Life-threatening idiopathic reaction to hydrochlorothiazide treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2018; 33 (4): 320–2. DOI: 10.1177/0267659117745370
76. Traversa M, Collini A, Villos P et al. When a Diuretic Causes Pulmonary Oedema. *Eur J Case Rep Intern Med* 2018; 5 (6): 000864. DOI: 10.12890/2018\_000864
77. Chauhan K, Pattharanitima P, Piani F et al. Prevalence and Outcomes Associated with Hyperuricemia in Hospitalized Patients with COVID-19. *Am J Nephrol* 2022; 53 (1): 78–86. DOI: 10.1159/000520355
78. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния почек и мочевых путей. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 1: 6–15. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00111 [Truhan D.I. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i zabolvaniya / patologicheskie sostoyaniya почек i mochevuyh putej. Klinicheskij razbor v obshchej medicine. 2022; 1: 6–15. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00111 (in Russian).]
79. Трухан Д.И., Викторова И.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и основные ревматические заболевания. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 36–43. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00187 [Truhan D.I., Viktorova I.A. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i osnovnyye revmaticheskie zabolvaniya. Klinicheskij razbor v obshchej medicine. 2023; 4 (1): 36–43. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00187 (in Russian).]
80. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190. DOI: 10.1136/bmj.d8190
81. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (1): 185–96. DOI: 10.1002/art.38203
82. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66 (12): 628–32. DOI: 10.1055/s-0042-113183
83. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированные гиперурикемия/подагра. Часть 2: отдельные лекарственные средства, прием которых ассоциирован с повышенным риском развития этих заболеваний. *Терапия*. 2021; 7: 159–69. DOI: 10.18565/therapy.2021.7.159-169 [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Lekarstvenno-inducirovannye giperurikemiya/podagra. Chast' 2: otdelnye lekarstvennyye sredstva, priem kotoryh assotsirovan s povyshennym riskom razvitiya etih zabolvaniy. Terapiya. 2021; 7: 159–69. DOI: 10.18565/therapy.2021.7.159-169 (in Russian).]
84. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (6): 457–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2607519/>
85. Hunter DJ, York M, Chaisson CE et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol* 2006; 33 (7): 1341–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758506/>
86. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51. DOI: 10.1001/archinte.158.7.741
87. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol* 2011; 31 (6): 542–52. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.009
88. Handler J. Managing hypertensive patients with gout who take thiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12 (9): 731–35. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00346.x
89. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (5–6): 397–414. DOI: 10.1023/b:card.0000015855.02485.e3
90. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology* 2017; 56 (5): 679–88. DOI: 10.1093/rheumatology/kew293
91. Plante GE, Robillard C. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. *Curr Med Res Opin* 1983; 8 (Suppl. 3): 59–66. DOI: 10.1185/03007998309109837
92. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001; 24: 1155–65. DOI: 10.2165/00002018-200124150-00006
93. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *CJASN* 2010; 5 (10): 1893–903. DOI: 10.2215/CJN.04670510
94. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
95. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. *Фарматека*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Truhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchej praktiki v kuracii komorbidnyh pacientov v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): akcent na reabilitacionnyj etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
96. Трухан Д.И. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. *Фарматека*. 2022; 29 (13): 15–24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24 [Truhan D.I. Komorbidnyj pacient na terapevteskom prieme v period pandemii COVID-19. Aktual'nye aspekty reabilitacionnogo perioda. Farmateka. 2022; 29 (13): 15–24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24 (in Russian).]
97. Мазуров А.Л., Трухан Д.И. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлоротиазида. Современные наукоемкие технологии. 2010; 2: 100–1. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042875> [Mazurov A.L., Truhan D.I. Sravnitel'naya harakteristika indapamida i gidrohlorotiazida. Sovremennyye naukoemkie tekhnologii. 2010; 2: 100–1. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042875>]
98. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. Справочник поликлинического врача. 2013; 7–8: 37–41. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22149450> [Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 7–8: 37–41. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22149450> (in Russian).]
99. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. Российский кардиологический журнал. 2013; 3: 62–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19121461> [Nedogoda S.V. Diureтики pri arterial'noj gipertenzii: angely i demony. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 3: 62–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19121461> (in Russian).]
100. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Лечение артериальной гипертензии I–II стадий у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного в реальной клинической практике: возможности индапамида в составе комбинированной терапии. *Терапия*. 2021; 5 (47): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.173-183

- [Truhan D.I., Filimonov S.N. Lechenie arterial'noj gipertenzii I-II stadij u pacientov s riskom serdechno-sosudistyh oslozhenij vyshhe umerennogo v real'noj klinicheskoj praktike: vozmozhnosti indapamida v sostave kombinirovannoj terapii. *Terapiya*. 2021; 5 (47): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.173-183 (in Russian).]
101. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58 (2): 155–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383
  102. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (10): 1515–26. DOI: 10.1517/14656566.2012.698611
  103. Brodzsky V, Nagy V, Farsang C et al. The efficacy of indapamide in different cardiovascular outcome-meta-analysis. *Orv Hetil* 2007; 148 (26): 1203–11. DOI: 10.1556/OH.2007.28046
  104. Nádházi Z, Dézsi CA. The Results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): Analysis of Metabolic Effects of Antihypertensive Combination Therapies. *Clin Drug Investig* 2016; 36 (10): 819–27. DOI: 10.1007/s40261-016-0431-x
  105. Janega P, Kojsová S, Jendeková L et al. Indapamide-induced prevention of myocardial fibrosis in spontaneous hypertension rats is not nitric oxide-related. *Physiol Res* 2007; 56 (6): 825–8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18197750>
  106. Jungmann E. Prevention and treatment of diabetic nephropathy in older patients. *Drugs Aging* 2003; 20 (6): 419–35. DOI: 10.2165/00002512-200320060-00002
  107. Waeber B. Managing hypertension in high-risk patients: lessons and promises from the STRATHE and ADVANCE trials. *J Hypertens Suppl* 2006; 24 (3): S19–27. DOI: 10.1097/01.hjh.0000229465.09610.b6
  108. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010; 31 (23): 2888–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq139
  109. Aubert I, Djian F, Rouffy J. Beneficial effects of indapamide on lipoproteins and apoproteins in ambulatory hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1990; 65 (17): 77H-80H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90349-6
  110. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 6: 107–11. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15518059> [Mamedov M.N. Vozmozhnosti primeneniya indapamida na razlichnyh etapah serdechno-sosudistogo kontinuumu i v otdel'nyh grup-pah pacientov. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2010; 6: 107–11. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15518059> (in Russian).]
  111. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422513/>
  112. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата индап в сравнении с препаратами арифон и арифон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 2: 73–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10133950> [Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D., Yakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata indap v sravnenii s preparatami arifon i arifon retard u bol'nyh myagkoj i umerennoj arterial'noj gipertoniej, naznachаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2006; 2: 73–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10133950> (in Russian).]
  113. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справочник поликлинического врача*. 2012. 11: 18–22. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23502186> [Truhan D.I., Pavlova T.V., Viktorova I.A. Optimizaciya nemedikamentoznogo i medikamentoznogo vozdejstviya na patogeneticheskie faktory razvitiya i techeniya arterial'noj gipertenzii v ramkah novoj nauchno-issledovatel'skoj obrazovatel'noj ozdorovitel'noj programmy PERSPEKTIVA. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012. 11: 18–22. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23502186> (in Russian).]
  114. Сыров А.В., Минушкина Л.О. Выбор оптимального тиазидоподобного диуретика у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2021; 1 (43): 172–180. DOI: 10.18565/therapy.2021.1.172-180 [Syrov A.V., Minushkina L.O. Vyb or optimal'nogo tiazidopodobnogo diuretika u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Terapiya*. 2021; 1 (43): 172–180. DOI: 10.18565/therapy.2021.1.172-180 (in Russian).]
  115. Сыров А.В. Применение индапамида в клинической практике. *Терапия*. 2021; 10 (52): 188–94. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.188-194 [Syrov A.V. Primenenie indapamida v klinicheskoj praktike. *Terapiya*. 2021; 10 (52): 188–94. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.188-194 (in Russian).]
  116. Остроумова О.Д., Полякова О.А., Листратов А.И. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор? *Кардиология*. 2022; 1: 89–97. DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1862 [Ostroumova O.D., Polyakova O.A., Listratov A.I. et al. Tiazidnye i tiazidopodobnye diuretiki: kak pravil'no sdelat' vybor? *Kardiologiya*. 2022; 1: 89–97. DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1862 (in Russian).]
  117. Полякова О.А., Остроумова О.Д., Араблинский А.В. Лекарственная безопасность и полиморбидность как важные составляющие рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Терапия*. 2022; 4 (56): 141–8. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.141-148 [Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Arablinskij A.V. Lekarstvennaya bezopasnost' i polimorbidnost' kak vazhnye sostavlyayushchie racional'noj farmakoterapii v kardiologii. *Terapiya*. 2022; 4 (56): 141–8. DOI: 10.18565/therapy.2022.4.141-148 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ом-ГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID 0000-0002-1597-1876  
**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Багисшева Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ом-ГМУ. E-mail: [pp100@mail.ru](mailto:pp100@mail.ru); ORCID: 0000-0003-3668-1023  
**Natalya V. Bagisheva** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: [pp100@rambler.ru](mailto:pp100@rambler.ru). ORCID: 0000-0003-3668-1023

Поступила в редакцию / Received: 17.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 28.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Инфаркт миокарда у молодой женщины с транспозицией внутренних органов (клиническое наблюдение)

Е.И. Харьков<sup>1</sup>, Н.Ю. Цибульская<sup>✉1</sup>, Е.А. Светлов<sup>2</sup>, А.Ф. Харламова<sup>2</sup>, Д.А. Черных<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия  
<sup>✉</sup>solna33@yandex.ru

## Аннотация

В статье представлен клинический случай инфаркта миокарда без подъема ST-сегмента у молодой женщины с транспозицией внутренних органов. Приведены результаты коронарографии, электрокардиографии, рентгенограммы грудной клетки, описан ангинозный синдром у данной больной с декстрокардией.

**Ключевые слова:** декстрокардия, острый инфаркт миокарда, situs viscerum inversus totalis.

**Для цитирования:** Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Светлов Е.А., Харламова А.Ф., Черных Д.А. Инфаркт миокарда у молодой женщины с транспозицией внутренних органов (клиническое наблюдение). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 61–66.

DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00257

## Myocardial infarction in a young woman with internal transposition (clinical case)

Evgeniy I. Harkov<sup>1</sup>, Natalya Yu. Tsibulskaaya<sup>✉1</sup>, Evgeny A. Svetlov<sup>2</sup>, Anastasia F. Kharlamova<sup>2</sup>, Dmitry A. Chernykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU), Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Karpovich Krasnoyarsk Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russia

<sup>✉</sup>solna33@yandex.ru

## Abstract

The article presents a clinical case of myocardial infarction without ST segment elevation in a young woman with transposition of internal organs. The results of coronary angiography, ECG, chest X-ray are presented, anginal syndrome is described in this patient with dextrocardia.

**Key words:** dextrocardia, acute myocardial infarction, situs viscerum inversus totalis.

**For citation:** Harkov E.I., Tsibulskaaya N.Yu., Svetlov E.A., Kharlamova A.F., Chernykh D.A. Myocardial infarction in a young woman with internal transposition (clinical case). Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 61–66. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00257

Декстрокардия является редкой врожденной аномалией. Распространенность ее составляет примерно 0,089 на 1 тыс. человек [1]. Под декстрокардией понимают аномалию развития сердечно-сосудистой системы, когда сердце расположено в грудной клетке справа. При декстрокардии нередко встречаются и другие врожденные пороки развития сердца. В зависимости от ориентации внутренних органов выделяют три вида декстрокардии. *Situs inversus cordis* – простая декстрокардия, при которой зеркально расположено только сердце, данный вид встречается очень редко. *Situs viscerum inversus partialis* – сердце и некоторые органы дыхательной или пищеварительной системы расположены зеркально. *Situs viscerum inversus totalis* – все внутренние органы имеют зеркальное расположение.

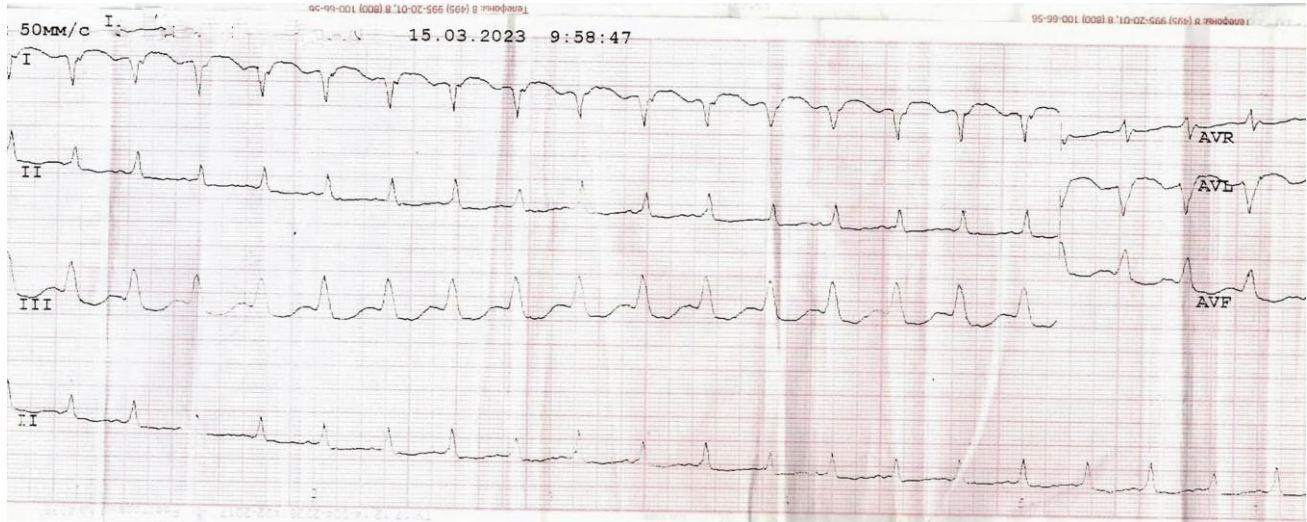
Декстрокардия без врожденных пороков развития сердца и внутренних органов протекает обычно бессимптомно и обнаруживается случайно при плановом медицинском осмотре, проведении рентгеновского обследования грудной клетки или при электрокардиогра-

фии (ЭКГ) либо еще на этапе ультразвукового исследования плода. Декстрокардию обычно несложно распознать при физикальном осмотре больного. Верхушечный толчок пальпируется справа, смещаются границы сердечной тупости. Стандартная ЭКГ при декстрокардии (левосформированного праворасположенного сердца) имеет ряд особенностей и соответствует ЭКГ-картине при нормальном положении сердца, если при его регистрации были перепутаны электроды на руках. При данной аномалии развития с инверсией полостей сердца на ЭКГ в I стандартном отведении преобладают отрицательные зубцы комплекса QRST и регистрируется отрицательный P-зубец, II и III стандартные отведения меняются местами, в aVR положительный QRS (с положительным P-зубцом), в грудных отведениях максимальная амплитуда зубца R в V1 постепенно уменьшается к отведению V6.

При наличии на ЭКГ указанных изменений следует провести запись ЭКГ, расположив электроды зеркально по отношению к обычному расположению: поменять местами электроды на руках: красный поместить на ле-

Рис. 1. ЭКГ больной К. до стационара. На ЭКГ, записанной в стандартном варианте без учета у больной декстрокардии, зафиксирован ритм наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 230 уд/мин. За декстрокардию на данной ЭКГ свидетельствуют следующие признаки: в I стандартном отведении преобладают отрицательные зубцы комплекса QRST и регистрируется отрицательный P-зубец, II и III стандартные отведения поменялись местами, в aVR положительный QRS (с положительным P-зубцом).

Fig. 1. ECG of patient K. recorded before admission to hospital. Standard ECG recorded without taking into account the patient's dextrocardia shows supraventricular tachycardia with a heart rate of 230 bpm. The following ECG features are indicative of dextrocardia: negative QRST waves prevail and negative P wave is registered in standard lead I, standard leads II and III are reversed, positive QRS in aVR (positive P wave).



вую руку, желтый – на правую. Грудные же электроды располагают зеркально с правой стороны. ЭКГ, снятую таким образом, можно интерпретировать в соответствии с общепринятыми нормами [2]. Стандартная запись ЭКГ при декстрокардии не позволяет правильно интерпретировать локализацию острого инфаркта миокарда (ОИМ). При ОИМ с локализацией на передней стенке регистрируется подъем ST-сегмента только в одном отведении – V1.

В настоящее время принято считать, что пациенты с декстрокардией имеют обычную продолжительность жизни, а заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) аналогична заболеваемости среди населения в целом [3]. В литературе описаны единичные случаи развития ОИМ у больных с декстрокардией особенно в молодом возрасте [4–7]. В ряде случаев ОИМ развивается у молодых больных без наличия факторов риска ИБС, что ставит вопрос, может ли декстрокардия быть фактором риска ОИМ, но в виду малочисленности группы больных с декстрокардией и ОИМ данный вопрос остается открытым.

В связи с этим представляет интерес наш клинический случай развития ОИМ у молодой женщины с декстрокардией.

Пациентка К., 33 лет, рабочая птицефабрики, доставлена машиной скорой медицинской помощи в приемное отделение сосудистого центра Красноярской больницы скорой медицинской помощи через 2,5 ч от начала заболевания.

При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, головокружение.

Из анамнеза известно, что в течение последних 3 лет отмечает эпизодические повышения артериального давления до 150–160 на 100 мм рт. ст., сопровождаю-

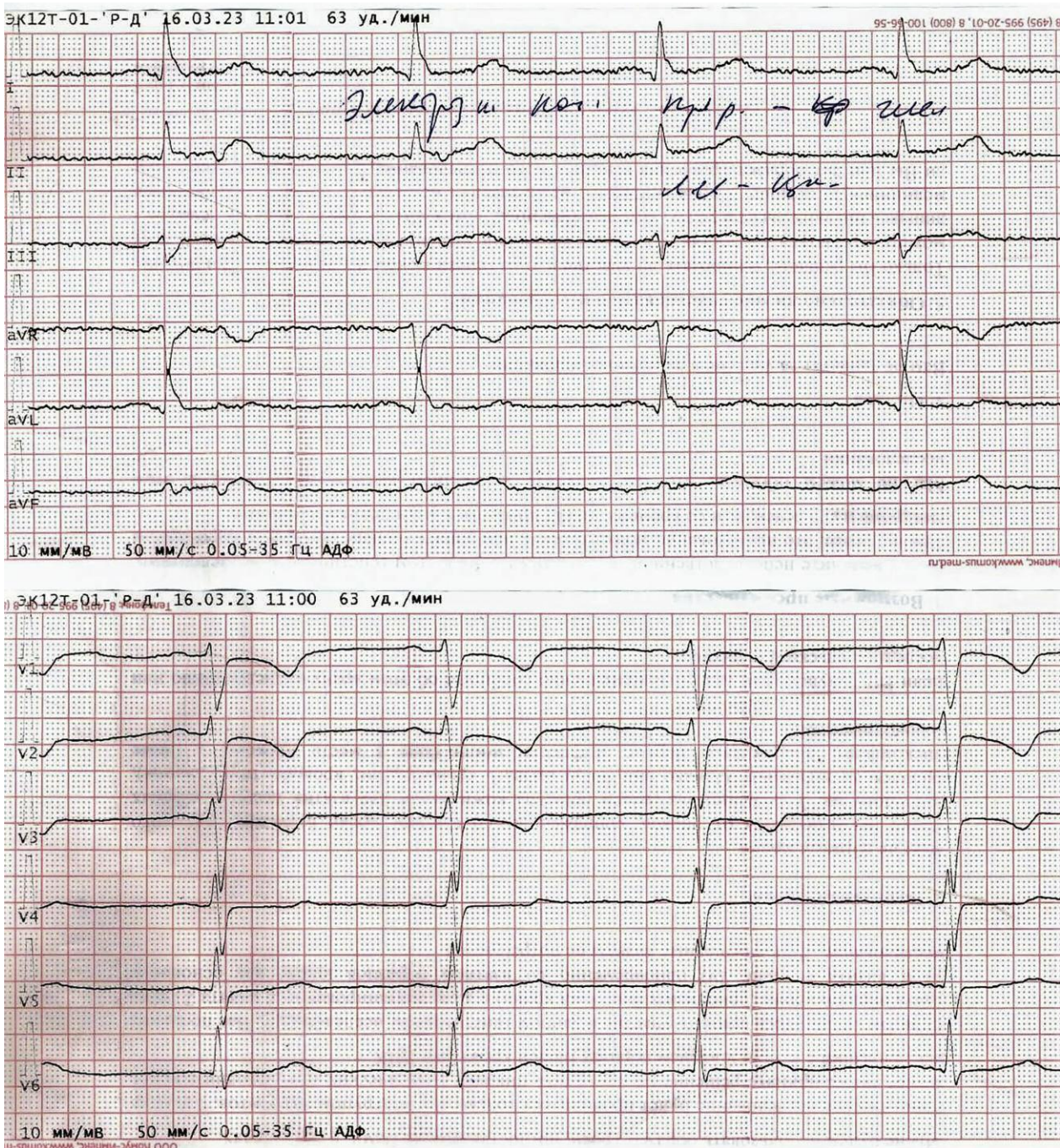
щиеся головной болью, тошнотой. По этому поводу нерегулярно принимала эналаприл. Базисной терапии артериальной гипертензии не проводилось. Другие заболевания, в том числе со стороны верхних дыхательных путей, легких, больная отрицала. Больная утверждала, что ранее диагноз транспозиции внутренних органов, декстрокардии ей не ставили.

Курит в течение 10 лет по 1 пачке сигарет в день.

Впервые давящие боли за грудиной появились за неделю до поступления, возникали при физической нагрузке до 2–3 раз в сутки, длились около 15 мин, проходили самостоятельно. В день поступления в стационар по пути на работу возникли интенсивные давящие боли в грудной клетке, с иррадиацией в шею, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, резкая слабость. Самостоятельно обратилась в приемный покой районной больницы. Болевой синдром сохранялся около 1 ч и полностью купирован введением морфина. На ЭКГ на догоспитальном этапе зафиксирован ритм наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 230 уд/мин (рис. 1). С диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) без подъема ST-сегмента на ЭКГ транспортирована в сосудистый центр. При поступлении выявлена декстракардия. На ЭКГ, зарегистрированной с учетом декстракардии: ритм синусовый с ЧСС 66 в 1 мин., косонисходящая депрессия ST-сегмента с отрицательными зубцами Т в грудных отведениях (рис. 2). Выполнено определение высокочувствительного тропонина – 367 нгр/л (норма – менее 30 нгр/л) (в динамике на 3-и сутки заболевания уровень тропонина – 1,20 нгр/л). Учитывая типичный ангинозный приступ, повышение уровня высокочувствительного тропонина, изменения на ЭКГ, с диагнозом ОКС без подъема ST-сегмента на ЭКГ пациентке проведена экстренная коро-

Рис 2. ЭКГ больной К. при госпитализации. ЭКГ зарегистрирована с учетом декстрокардии: ритм синусовый с ЧСС 66 в 1 мин, косонисходящая депрессия ST-сегмента с отрицательными зубцами Т в грудных отведениях V1-3.

Fig. 2. Admission ECG of patient K. ECG recorded taking into account dextrocardia: sinus rhythm with a heart rate of 66 bpm, downsloping ST depression and T wave inversion in chest leads V1-3.



нароангиография. Предварительно дана нагрузочная доза антиагрегационных препаратов: плавикс 600 мг, аспирин 250 мг, гепарин 5000ЕД, а также аторвастатин 80 мг.

На коронарографии: Тип кровообращения правый, декстрокардия. Коронарные артерии не изменены. Эндопротезирование не показано (рис. 3).

В последующем на протяжении всего госпитального периода болевой синдром не рецидивировал. Получала консервативную терапию антиагрегационными пре-

паратами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и статинами. По ЭКГ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения депрессии ST-сегмента и глубины зубца Т (рис. 4).

Из объективного статуса: повышенного питания. Индекс массы тела – 38,58. Транспозиция внутренних органов.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям

Рис. 3. Коронарография больной К.: а – в прямой проекции, визуализируется левая коронарная артерия; б – в каудальной проекции, визуализируется левая коронарная артерия; в – в левой косой проекции, визуализируется правая коронарная артерия.  
 Fig. 3. Coronary angiography of patient K. A — antero-posterior view, left coronary artery; B — caudal view, left coronary artery; C — left anterior oblique view, right coronary artery.



Рис. 4. ЭКГ больной К. в динамике. ЭКГ зарегистрирована с учетом декстрокαρдии: ритм синусовый с ЧСС 60 в 1 мин, косонисходящая депрессия ST-сегмента с отрицательными зубцами Т в грудных отведениях V1-2 уменьшилась, в отведении V3 ST на изолинии, зубец Т стал положительным.  
 Fig. 4. ECG monitoring of patient K. ECG recorded taking into account dextrocardia: sinus rhythm with a heart rate of 60 bpm, reduced downsloping ST depression and T wave inversion in chest leads V1-2, ST on the isoline in lead V3, T wave has become positive.

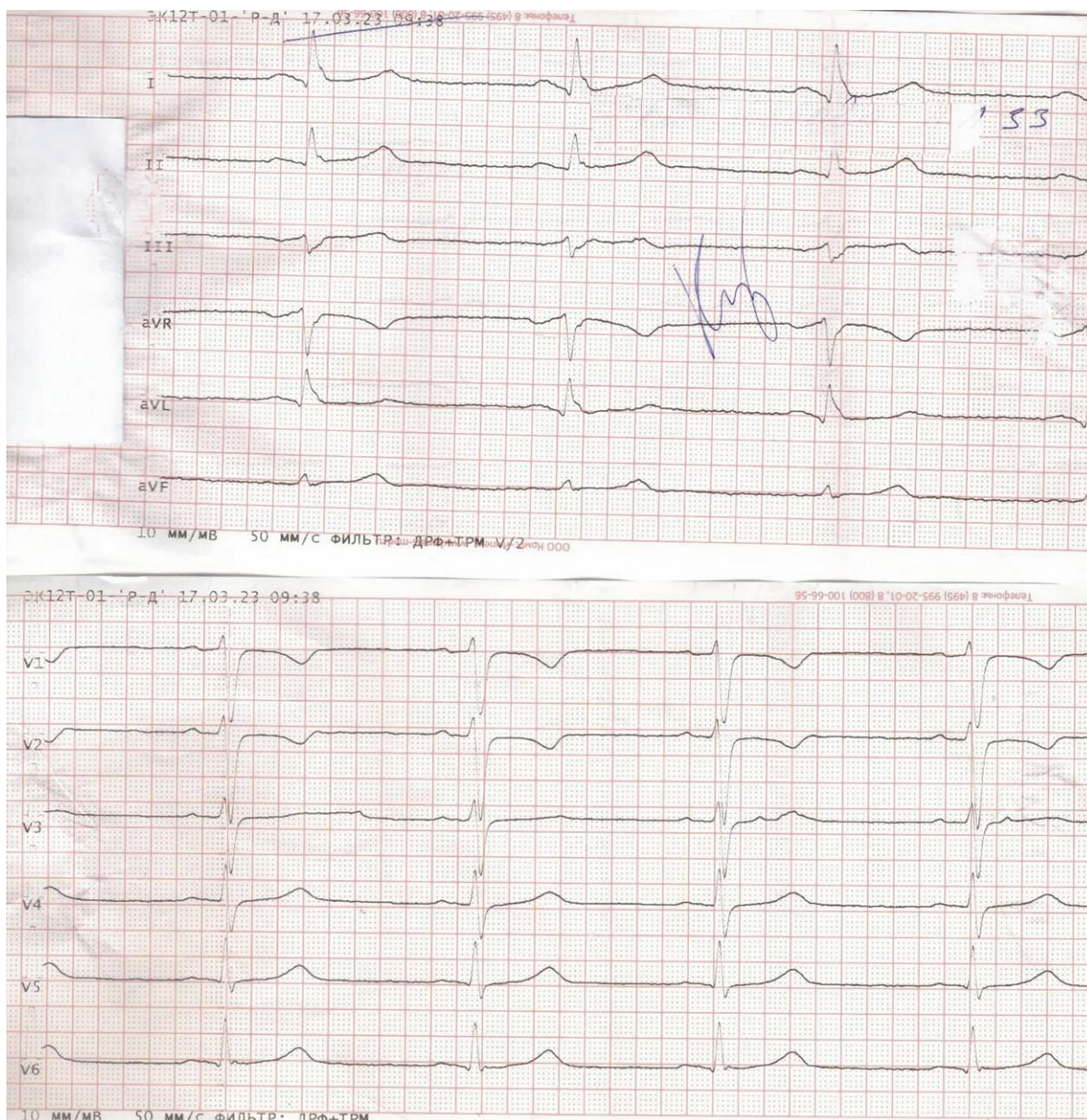
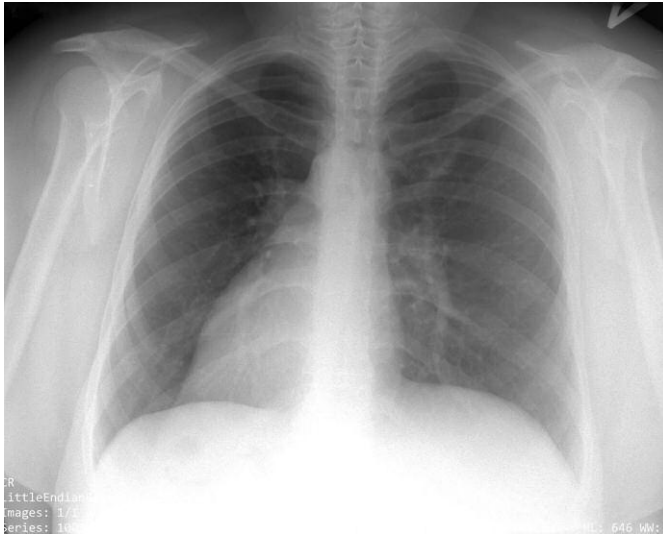


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки больной К.  
Fig. 5. Chest x-ray of patient K



(АВ-ритм, эктопический предсердный ритм), суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия. Диагностически значимых смещений ST-сегмента не выявлено.

При ЭХО-кардиографии: декстрокардия, расширена полость левого предсердия (4,2×5,4 см), межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка не утолщены, умеренное нарушение диастолической функции левого желудочка, сократительная способность левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса – 64%). Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-й степени, систолическое давление в легочной артерии – 30 мм рт. ст. Участков гипокинеза не выявлено.

При дуплексном сканировании брахиоцефальные артерии не изменены.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка): транспозиция внутренних органов. Диффузные изменения в печени. Выраженные диффузные изменения в поджелудочной железе.

На рентгенограмме органов грудной клетки: декстрокардия, легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента, обогащен (рис. 5). При описании рентгенограммы первоначально зеркальное расположение органов было принято за ошибку в маркировке сторон снимка, что привело к стандартному описанию снимка.

Липидограмма: холестерин общий – 5,36 ммоль/л, триглицериды – 1,67 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,19 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,48 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,5. Другие лабораторные показатели в пределах нормальных значений.

Выписана из стационара на 8-е сутки заболевания под наблюдение кардиолога по месту жительства с диагнозом: ИБС, острый без подъема ST-сегмента и без формирования патологического зубца Q на ЭКГ инфаркт миокарда с локализацией на передней стенке левого желудочка без обструкции коронарных артерий. Осложнения: сердечная недостаточность I стадии с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (64%), I функциональный класс по NYHA; пароксизм наджелудочковой тахикардии, экстрасистолическая аритмия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, риск IV; ожирение 2-й степени; дислипидемия; табакокурение. Сопутствующие заболевания: транспозиция внутренних органов.

Данный клинический случай имеет научный интерес в связи с низкой частотой встречаемости декстрокардии при тотальной транспозиции внутренних органов. Особое внимание при ангинозном синдроме необходимо уделять технике записи ЭКГ при декстракардии, в связи с тем, что при обычной регистрации ЭКГ прямых признаков ОИМ выявить не удастся. При выявлении у пациента декстрокардии, регистрация ЭКГ проводится с зеркальным расположением электродов.

Учитывая возраст и женский пол больной, безусловно, перед врачами встал вопрос о наличии ИБС. Результаты коронарографии не позволяют исключить ИБС, даже при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий. Наиболее часто ИБС без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии регистрируется у женщин. Принимая во внимание факторы риска – курение, ожирение, дислипидемию IIa типа, наличие в анамнезе гипертонической болезни, данной больной был установлен диагноз ИБС. В ходе обследования пациентки мы не нашли прямой связи между декстрокардией и развитием ОИМ. У больной имелись классические факторы риска ИБС. И в данном случае заболевание следует трактовать как ОИМ 2-го типа. Болевой синдром, ЭКГ и лабораторная динамика, течение заболевания у данной больной было типичным для ОИМ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Liu Y, Chen S, Zühlke L et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019; 48 (2): 455–63. DOI: 10.1093/ije/dyz009
- Задюонченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Яльмов А.А. Особенности электрокардиографии при редко встречающихся

врожденных пороках сердца. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014; (2): 53–8.

[Zadionchenko V.S., Shehjan G.G., Shhikota A.M., Jalytmov A.A. Features of electrocardiography in rare congenital heart defects. *Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum*. 2014; (2): 53–8 (in Russian).]

3. Hynes KM, Gau GT, Titus JL. Coronary heart disease in situs inversus totalis. *Am J Cardiol* 1973; 31 (5): 666–9. DOI: org/10.1016/0002-9149(73)90341-X
4. Капсултанова Д.А., Ахментаева Д.А., Ползик Г.Б. и др. Клинический случай дэкстрокардии у пациентки с ишемической болезнью сердца. *Вестник КазНМУ*. 2017; 4: 46–9. [Kapsultanova D.A., Ahmentaeva D.A., Polzik G.B. et al. Clinical case of dextrocardia in a patient with ischemic heart disease. *Bulletin of the KazNMU*. 2017; 4: 46–9 (in Russian).]
5. Celik AI, Karaaslan MB, Ikkardes MF et al. Acute anterior myocardial infarction in a patient with dextrocardia and situs inversus: an unusual coexistence. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2020; 2 (8): 1220–1. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.026
6. Elliott S, Levy D, Brown H. ST-Elevation myocardial infarction in a patient having dextrocardia with situs inversus. *J Emerg Med* 2020; 58 (5): 797–801. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.03.020
7. Rathore A, Gowda Somashekar CM, Sadananda KS, Manjunath CN. Acute myocardial infarction in dextrocardia – A diagnostic and therapeutic challenge. Can dextrocardia be a risk factor? *J Cardiol Cases* 2017; 17 (2): 48–51. DOI: 10.1016/j.jccase.2017.09.003

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Харьков Евгений Иванович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: Harkov-50@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8208-0926

**Evgeniy I. Harkov** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU). E-mail: Harkov-50@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8208-0926

**Цибульская Наталья Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884

**Natalya Yu. Tsibulskaya** – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU). E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884

**Светлов Евгений Анатольевич** – зав. кардиологическим отд-нием, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница СМП им. Н.С. Карповича». E-mail: svetlov.05.66@mail.ru

**Evgeny A. Svetlov** – Head of the Cardiology Department, Karpovich Krasnoyarsk Emergency Hospital. E-mail: svetlov.05.66@mail.ru

**Харламова Анастасия Фикратовна** – врач-кардиолог, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница СМП им. Н.С. Карповича». E-mail: anastasija.harlamowa@yandex.ru

**Anastasia F. Kharlamova** – Cardiologist, Karpovich Krasnoyarsk Emergency Hospital. E-mail: anastasija.harlamowa@yandex.ru

**Черных Дмитрий Александрович** – рентгенолог-хирург, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница СМП им. Н.С. Карповича». E-mail: chernyh\_da@mail.ru

**Dmitry A. Chernykh** – X-ray surgeon, Karpovich Krasnoyarsk Emergency Hospital. E-mail: chernyh\_da@mail.r

Поступила в редакцию / Received: 10.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 11.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023





# Легочная реабилитация у больных с интерстициальными заболеваниями легких

Н.Н. Макарьянц, А.З. Ахмедова✉, Н.Г. Демьяненко

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия  
✉a.amiz@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Повысить эффективность лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) путем включения в комплексную терапию программ физической легочной реабилитации (ФЛР).

**Материалы и методы.** Включены 45 пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в ФГБНУ «ЦНИИТ», которые в последующем были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения. В основной группе к пациентам помимо медикаментозной терапии были применены физические реабилитационные методы лечения. До включения в исследование и через 14 дней лечения всем пациентам проводилось комплексное клинико-функциональное обследование, оценка качества жизни и уровня депрессии.

**Результаты.** В результате применения индивидуальных программ ФЛР пациенты демонстрировали статистически значимое повышение SpO<sub>2</sub> и DLCOc-SB, увеличение пройденного расстояния, по данным теста с 6-минутной ходьбой (6MWD), а также улучшение психоэмоционального фона.

**Выводы.** В статье обоснована необходимость применения реабилитационных программ для пациентов с ИЗЛ.

**Ключевые слова:** реабилитация, дыхательная гимнастика, физическая реабилитация, интерстициальные заболевания легких.

**Для цитирования:** Макарьянц Н.Н., Ахмедова А.З., Демьяненко Н.Г. Легочная реабилитация у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 67–72. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00258

## Pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease

Natalya N. Makaryants, Aminat Z. Akhmedova✉, Natalya G. Demyanenko

Central TB Research Institute, Moscow, Russia  
✉a.amiz@mail.ru

## Abstract

**Objective.** To improve treatment effectiveness in patients with interstitial lung disease (ILD) by including physical pulmonary rehabilitation programmes in the complex therapy.

**Materials and methods.** We divided 45 ILD patients hospitalized to the Central TB Research Institute into two groups – the main group and the comparison group. The patients of the main group were administered drug therapy together with rehabilitation exercises. All the patients underwent a complex of clinical and functional examinations, assessments of life quality and depression level before and 14 days after treatment initiation.

**Results.** The patients who received individual physical pulmonary rehabilitation programmes demonstrated statistically significant increase in SpO<sub>2</sub> and DLCOc-SB, a longer distance of the 6-min walk test (6 MWT), and better psycho-emotional state.

**Conclusion.** The article provides the rationale for the inclusion of rehabilitation programmes in the treatment of ILD patients.

**Key words:** rehabilitation, breathing exercises, physical rehabilitation, interstitial lung disease.

**For citation:** Makaryants N.N., Akhmedova A.Z., Demyanenko N.G. Pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 67–72. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00258

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой обширную и разнообразную группу болезней, поражающих, главным образом, легочный интерстиций и имеющих сходные клинические, компьютерно-томографические и нередко гистологические проявления. Согласно современной классификации, ИЗЛ подразделяют на 4 большие группы: ИЗЛ с известными причинами, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), гранулематозы и редкие ИЗЛ [1]. Одним из наиболее распространенных видов ИИП является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – прогрессирующее фиброзирующее заболевание легких, характеризующееся снижением легочной функции и ранней летальностью [2]. Однако, помимо ИЛФ, другие ИЗЛ тоже могут иметь прогрессирующее течение с развитием фиброза в легочной ткани, приво-

дящими к развитию хронической дыхательной недостаточности. К таким ИЗЛ относятся в первую очередь неспецифическая интерстициальная пневмония, неклассифицируемая ИИП, ИЗЛ, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани, хронический саркоидоз, хронический гиперчувствительный пневмонит и ИЗЛ, связанные с внешнесредовыми воздействиями, например асбестоз и силикоз [3]. Международными экспертами было предложено объединить ИЛФ с другими хроническими ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом в термин «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ» в основном с целью выбора единой терапевтической тактики и прогнозирования исходов.

Непереносимость физических нагрузок является ключевой особенностью пациентов с ИЗЛ, которая свя-



ходьба. Реабилитационные мероприятия были разделены на 3 этапа:

1. Начальный (3 дня) – обучение пациента правильному дыханию, улучшению дренажной функции легких, активация дыхательной мускулатуры.

2. Развивающий (2 дня) – восстановление нормальной легочной вентиляции, предупреждение снижения функций внешнего дыхания, развитие дыхательной мускулатуры.

3. Тренирующий (5–9 дней) – восстановительные упражнения дыхательной мускулатуры, адаптацию к физической нагрузке.

В программах ФЛР использовались три компонента: дыхательная гимнастика, физические тренировки, скандинавская ходьба. Каждый вид реабилитации был использован на всех этапах.

Дыхательная гимнастика использовалась как самостоятельное мероприятие, так и в комплексах гимнастики. Одно из основных дыхательных упражнений – диафрагмальное дыхание, способствующее координированию всей дыхательной мускулатуры. Обучение диафрагмальному дыханию начинали с 5 дыхательных движений по 5 раз в день, количество дыхательных движений увеличивалось каждое занятие. Также проводились динамические дыхательные упражнения и тренировки инспираторных мышц. Дыхательная гимнастика проводилась ежедневно (1–3 раза в сутки), длительность выполнения комплекса составляла 5 мин на начальном этапе ФЛР с увеличением до 30 мин. Занятия проводились ежедневно, с перерывом на субботу и воскресенье.

В рамках данного компонента ФЛР использовались циклические динамические физические упражнения, выполняемые в аэробной зоне (это зона развития выносливости) в интервале интенсивности от низкой до умеренной. Данный метод был выбран нами как наиболее доступный, позволяющий пациентам продолжать самостоятельные тренировки после выписки из стационара.

Занятия скандинавской ходьбой подразделены на 3 этапа:

1. Разминка, которую проводили с элементами дыхательной гимнастики. Затем выполнялись вводные упражнения, позволяющие понять и повторить пациентам правильный шаг.

2. Основной этап – собственно скандинавская ходьба.

3. Заминка – завершающий этап, направленная на восстановление дыхания, растяжку мышц.

Критериями прекращения или снижения интенсивности нагрузки являлись: достижение 50% субмаксимальной частоты сердечных сокращений, при повыше-

нии температуры тела выше 38° С; усиление одышки, частоты дыхательных движений выше 30 дых/мин, SpO<sub>2</sub><90%; повышение систолического артериального давления выше 180 мм рт. ст. или снижение ниже 90 мм рт. ст.; появление аритмии; развитие шока; снижение уровня сознания; субъективные жалобы, оцениваемые по 10-балльной шкале Борга (более 3 баллов на начальном этапе ФЛР и 6 баллов – на завершающем).

Общая длительность курса составила 14 дней. После завершения курса ФЛР всем пациентам была проведена повторная оценка степени одышки, кашля, слабости, качества жизни, депрессии по соответствующим шкалам, а также функциональное исследование легких.

Пациенты 2-й группы (сравнения) получали медикаментозную терапию основного заболевания согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи. В список используемых препаратов входили метипред, преднизолон, полькортолон, эндоксан, метотрексат, беродуал, амброксол.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Описательная статистика использовалась для оценки ранговой вариации путем вычисления среднего арифметического (M), стандартного отклонения, ошибки среднего арифметического (m) и медианы нормального распределения. Значимость различий анализировалась путем проверки нулевой гипотезы, которая при отсутствии различий была отвергнута при  $p < 0,05$ . Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, проводился непараметрический статистический критерий Манна–Уитни.

## Результаты

Первая группа наблюдений (основная) включала в себя 26 пациентов: с хронически текущим саркоидозом легких – 13 (50%), генерализованным саркоидозом с поражением легких – 6 (23%), гиперчувствительным пневмонитом – 5 (19%), с ИИП – 2 (7,7%). Женщин было существенно больше – составили 61,5% группы, мужчины составили 38,5%. Длительность заболевания у пациентов составляла больше 1 года. Возраст больных варьировал в пределах от 18 до 74 лет, средний возраст составил  $52,96 \pm 2,87$  года.

Во вторую группу (сравнения) наблюдения вошли 19 пациентов с ИЗЛ: с хронически текущим саркоидозом – 10 человек (52,7%), из которых саркоидоз органов дыхания был диагностирован у 6 человек, с генерализованным саркоидозом – 4 человека, с гиперчувствительным пневмонитом – 5 (26,3%), с ИИП – 4 (21,1%). В момент индексации средний возраст составлял  $53,68 \pm 2,9$  года,

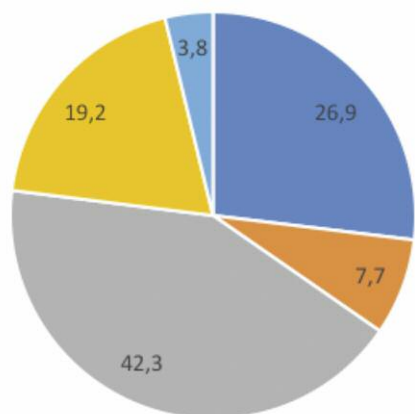
Таблица 2. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование  
Table 2. Baseline characteristics of patients enrolled.

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Пол, мужчины/женщины, %	38,5±3,1 / 61,5±3,1	42,1±11,3 / 57,9±11,3
Возраст, лет	52,9±2,9	53,68±2,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,46±0,85	29,26±1,15

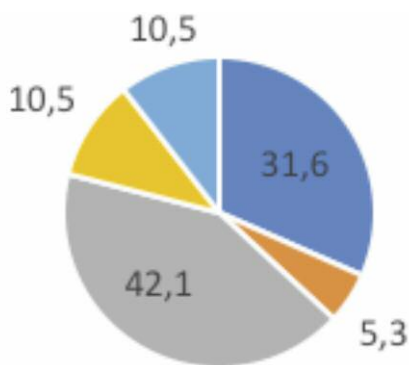
Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Одышка по mMRC, баллы	1,96±0,2	2,21±0,37
Кашель, %	65,4±9,3	63,2±11,1
SpO <sub>2</sub> после физической нагрузки, %	93,12±1,4	91,32±1,3
DLCO SB, %	64,92±4,6	56,92±0,2
СрдЛА по данным ЭхоКГ, мм рт. ст.	26,12±1,5	28,37±1,12
K-BILD, баллы	73±2,5	72,74±4,9
Шкала Бека, баллы	11,54±1,2	6,21±1,6
6MWD, см	482,38±34,2	438,95±35,2

Рис. 1. Терапия, проводимая в основной группе и группе сравнения  
Fig. 1. Treatment of patients.

Лечение пациентов в основной группе, %



Лечение пациентов в группе сравнения, %



- ГКС
- Цитостатики + ГКС
- ЭКМЛ + ГКС
- ЭКМЛ + Цитостатики + ГКС
- ЭКМЛ

женщин, так же как и в 1-й группе, было существенно больше – 57,9%, мужчин – 42,1%. Длительность заболевания у пациентов составляла больше 1 года. Возраст больных варьировал в пределах от 18 до 68 лет. Средний возраст пациентов составил 53,68±2,91 года.

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Рис. 2. Показатели SpO<sub>2</sub> при поступлении и после 14 дней  
Fig. 2. Dynamic changes in SpO<sub>2</sub>.

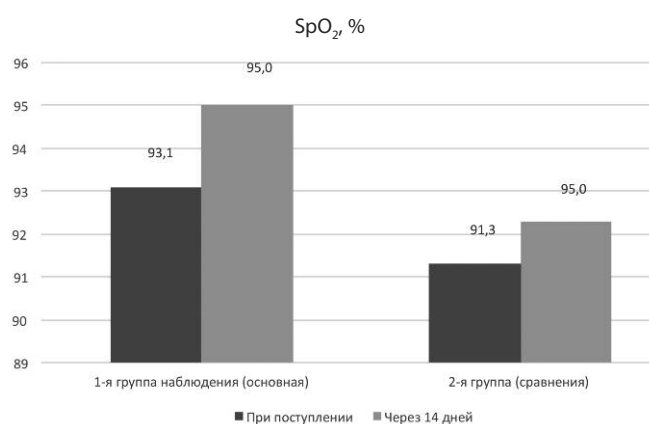
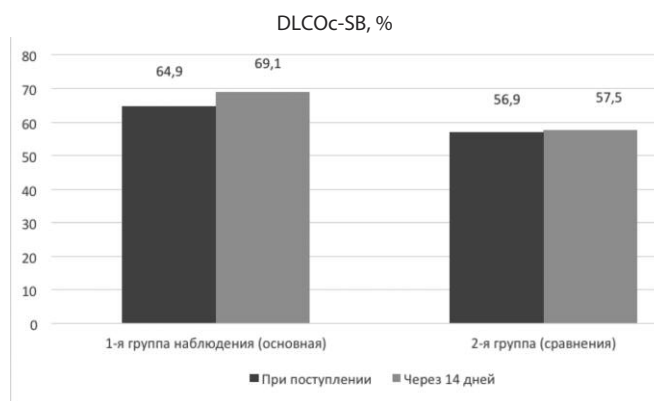


Рис. 3. Показатели DLCOc-SB при поступлении и после 14 дней  
Fig. 3. Dynamic changes in DLCO SB.



Всем пациентам проводилась медикаментозная терапия в рамках основного заболевания, а именно системная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия (средние дозы в перерасчете на метипред = 12 мг/сут), цитостатическая терапия (эндоксан, метотрексат), ингаляционная небулайзерная муко-, бронхолитическая терапия (беродуал, амброксол), терапия сопровождения (аспаркам, омепразол, фолиевая кислота), а также экстракорпоральные методы лечения (ЭКМЛ) – плазмаферез, лимфоцитаферез с модификацией лимфоцитов преднизолоном по показаниям (рис. 1).

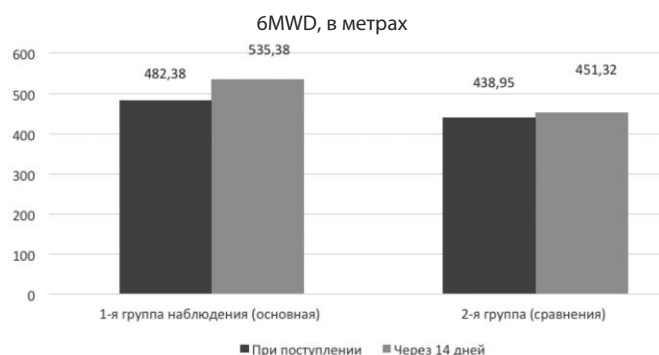
Таблица 4. Динамика основных исследуемых показателей в 1 и 2-й группах после лечения  
 Table 4. Dynamic changes in the main studied parameters in groups 1 and 2 after treatment

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Одышка по mMRC, баллы	0,92±0,18*	1,53±0,28*
СрдЛА по данным ЭхоКГ, мм рт. ст.	25,85±1,3	27,92±0,9
К-BILD, баллы	83,77±2,2*	77,08±3,3*
Шкала Бека, баллы	8,42±1,1*	5,68±1,5

\* $p < 0,05$ .

Рис. 4. Тест 6-минутной ходьбы (6MWD) при поступлении и после 14 дней

Fig. 4. Dynamic changes in 6MWD.



К пациентам основной группы были применены программы ФЛР.

Клиническая картина у всех пациентов характеризовалась общей слабостью, одышкой, непродуктивным кашлем, снижением артериальной сатурации. Исходные показатели пациентов представлены в табл. 3.

При анализе исследуемых показателей мы получили следующие результаты: в обеих группах в процессе лечения было зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности одышки, улучшение качества жизни (табл. 4).

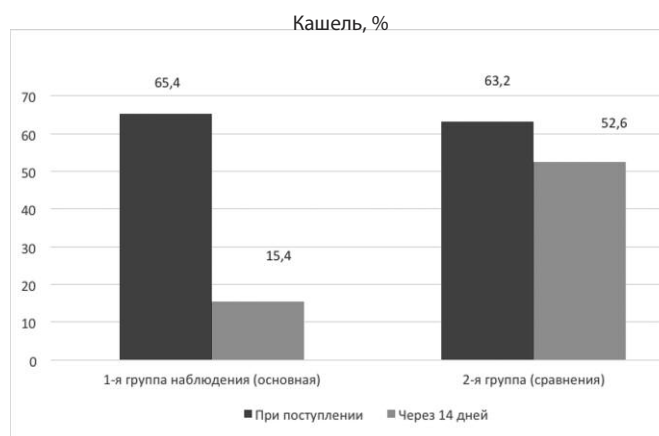
Однако достоверное повышение  $SpO_2$  и  $DLCos-SB$ , увеличение пройденного расстояния, по данным 6MWD, а также улучшение психоэмоционального фона мы наблюдали только у тех пациентов, которым применялась ФЛР. Гемодинамические параметры не претерпели никаких изменений в обеих группах (рис. 2–4).

Также нами было отмечено уменьшение числа пациентов с жалобами на кашель на 50% в группе лиц, получающих в составе комплексной терапии ФЛР (рис. 5).

## Заключение

ФЛР, включающая дыхательную гимнастику, физические упражнения, скандинавскую ходьбу, может безопасно и эффективно применяться в составе комплексной пульмонологической помощи пациентам с различными интерстициальными поражениями легких при условии тщательного анализа данных обследования и выбора индивидуальных реабилитационных программ. Установлено, что применение ФЛР даже в течение короткого срока (14 дней) в составе комплексной терапии у пациентов с ИЗЛ уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, улучшает качество

Рис. 5. Динамика показателя кашля.  
 Fig. 5. Dynamic changes in cough.



жизни, снижает уровень тревожности, улучшает функциональные показатели, но не оказывает существенного влияния на гемодинамические параметры.

В настоящее время реабилитационные программы продолжают тестироваться для поддержки физического состояния пациентов с различными заболеваниями бронхо-легочной системы и активно внедряются в широкую клиническую практику. Образование пациентов в этом вопросе, овладение навыками управления физической активности способны уменьшить основные клинические симптомы (кашель, одышку) и симптомы депрессии, преобладающие у людей с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ.

Полученные результаты послужат основой для дальнейшей разработки и совершенствования программ легочной реабилитации для пациентов с ИЗЛ. Удлинение срока использования программ ФЛР и персонализированный подход при их включении в комплекс терапевтических мероприятий для данных больных позволят уменьшить негативное влияние болезни не только на психоэмоциональный статус, но и на качество и продолжительность их жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Работа выполнена в рамках темы НИР: «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях». РК 122041100233-3.

The study was performed as part of the research project "Features of the Course of Various Bronchopulmonary Diseases in Today's Environment". РК 122041100233-3

**Литература / References**

1. *Respiratory epidemiology. ERS monograph. Annesi-Maesano I, Lundback B, Viegi G, editors. Norwich, UK: Page Bros; 2020.*
2. *Cottin V, Wollin L, Fischer A et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. European Respiratory Review 2019; 28 (151): 180100.*
3. *Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respiratory Critical Care Med 2019; 168 (5): 531–7.*
4. *Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health – related quality of life in patients with interstitial lung disease. Chest 1999; 116 (5): 1175–82.*
5. *Caminati A, Bianchi A, Cassandro R et al. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2009; 103 (1): 117–23.*

---

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Наталья Николаевна Макарьянц** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «ЦНИИТ». E-mail: Roman4000@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6390-8759  
**Natalya N. Makaryants** – D. Sci. (Med.), Central TB Research Institute. E-mail: Roman4000@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6390-8759

**Аминат Зейнуудиновна Ахмедова** – врач-пульмонолог, аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «ЦНИИТ». E-mail: a.am.z@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1758-8560  
**Aminat Z. Akhmedova** – Pulmonologist, Graduate Student, Central TB Research Institute. E-mail: a.am.z@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1758-8560

**Демьяненко Наталья Геннадьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр., зав. 2-го отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «ЦНИИТ». E-mail: nat.demyanencKo1015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4776-189X  
**Natalya G. Demyanenko** – Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute. E-mail: nat.demyanencKo1015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4776-189X

Поступила в редакцию / Received: 22.04.2023  
Поступила после рецензирования / Revised: 11.05.2023  
Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Острые респираторные инфекции: влияние взаимодействия респираторных вирусов на течение и исходы заболевания

С.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», Москва, Россия

✉zcv16@mail.ru

## Аннотация

В статье рассмотрены особенности этиологии, клинической картины и терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе в период пандемии COVID-19. На основе анализа литературы выявлена характерная динамика этиологии острых респираторных инфекций в период циркуляции коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Показано, что в период высокой активности SARS-CoV-2 резко снизилась распространенность основных респираторных возбудителей при сохранении циркуляции риновируса. Причиной тому явились не только введенные противоэпидемические мероприятия, но и особенности взаимодействия вирусов в период появления нового пандемического штамма. Окончание пандемии и снижение распространенности SARS-CoV-2 в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. сопровождалось увеличением как заболеваемости, так и тяжести течения ОРВИ и гриппа. В настоящее время обсуждаются основные причины сложившейся ситуации. Среди них снятие противоэпидемических мероприятий, снижение популяционного иммунитета в период изоляции, а также феномен вирусной интерференции основных возбудителей ОРВИ – риновируса, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа. В статье обсуждаются основные направления терапии ОРВИ в современных условиях.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, грипп, дети, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, АнтиГриппин.

**Для цитирования:** Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции: влияние взаимодействия респираторных вирусов на течение и исходы заболевания. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 73–83. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00259

## Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes

Svetlana V. Zaytseva<sup>1,2</sup>, Olga V. Zaytseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific Center for Children and Adolescents FMBA of Russia, Moscow, Russia

✉zcv16@mail.ru

## Abstract

The paper discusses the features of the acute respiratory virus infections' (ARVIs) etiology, clinical manifestations and therapy, including during the COVID-19 pandemic. The literature analysis has revealed typical trends in the ARVI etiology during the period of SARS-CoV-2 circulation. It has been shown that the rate of major respiratory pathogens decreased sharply during the period of high SARS-CoV-2 activity, while circulation of rhinovirus remained unchanged. This was due to the anti-epidemic measures introduced and the features of interactions between the viruses at the time of the new pandemic strain emergence. The end of the pandemic and the decrease in the SARS-CoV-2 rate during the 2022/2023 epidemic season were associated with the increase in both incidence rate and severity of ARVIs and influenza. Currently, the main reasons for this situation are discussed. These include removal of anti-epidemic restrictions, the decrease in population immunity during the isolation period, and the phenomenon of viral interference between the main pathogens causing ARVIs (rhinovirus, RSV, influenza virus).

The article discusses the main directions of the ARVI therapy under current conditions.

**Key words:** ARI, influenza, children, respiratory syncytial virus, flu, rhinovirus, Antigrippin.

**For citation:** Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes. Clinical review for general practice. 4 (4): 73–83. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00259

Несмотря на достижения современной медицины, распространенность острых респираторных инфекций (ОРИ) в настоящее время сохраняется на высоком уровне. Высокая заболеваемость в последние годы характеризуется изменением значимости основных возбудителей ОРИ и особенностью их взаимодействия, часто определяющим тяжесть течения заболевания. Интересным является влияние распространения пандемических штаммов на активность основных респираторных вирусов.

Как известно, ОРИ – это большая группа острых респираторных заболеваний, схожих по эпидемиологическим и клиническим характеристикам, но этиологически разнородная [1].

Вирусы – наиболее значимые патогены в этиологии ОРИ. Благодаря внедрению методов высокопроизводительного секвенирования в последние годы открытие новых видов вирусов нарастает лавинообразно. Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов, по состоянию на март 2023 г. классифи-

цировано 11 273 вида вирусов [2]. Более 200 вирусов ответственны за развитие ОРИ у человека [3]. В зависимости от конфигурации нуклеиновой кислоты вирусы классифицируют на рибовирусы (РНК-вирусы) и дезоксирибовирусы (ДНК-вирусы). РНК содержащие вирусы претерпевают частые мутации и преобладают в окружающем мире. Среди них наиболее значимыми возбудителями являются пикорнавирусы – риновирусы (*Rhinovirus* – РВ) виды А, В, С, пневмовирусы – респираторно-синцитиальный вирус (*Human Respiratory syncytial virus* – РСВ) и метапневмовирус человека (*Human Metapneumovirus* – МПВЧ), парамиксовирусы – 4 вида (1–4) вирусов парагриппа (*Human Parainfluenza virus* 1–4) и коронавирусы – *Human Coronavirus* 229Е, *Human Coronavirus* OC43, *Human Coronavirus* NL63, *Human Coronavirus* HKU1 [1]. Вирусы гриппа, РСВ, парагрипп и МПВЧ являются основными вирусными патогенами, ответственными за поражение нижних дыхательных путей у детей младшего возраста. Согласно эпидемиологическим данным вирус гриппа ежегодно вызывает 39,1 млн острых инфекций нижних дыхательных путей, которые у 58 200 пациентов заканчиваются летальными исходами, а РСВ ежегодно становится причиной 24,8 млн инфекций, которые у 76 600 заканчиваются летально [4, 5].

Основными ДНК-содержащими вирусами, возбудителями ОРВИ, являются аденовирусы (*Human mastadenovirus*) В, С, Е, и парвовирусы – бокавирус человека (*Human bocavirus*). Кроме того, существенное внимание уделяется представителям семейства *Herpesviridae*, которые нередко реактивируются на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), неблагоприятно влияя на клиническую картину заболевания [4, 6, 7].

В настоящее время причиной ОРВИ у детей приблизительно в 30% случаев становятся сразу несколько вирусов, которыми пациент инфицируется последовательно или одновременно, что часто определяет клиническое течение заболевания [8, 9]. Многие вирусы обладают схожим тропизмом к эпителию респираторного тракта, что создает возможность их взаимного влияния. Данное взаимодействие может быть аддитивным (синергетическим), в этом случае заражение первым вирусом усиливает инфекцию и репликацию второго вируса. Позитивное вирусное взаимодействие соответствует коинфекции, которая может привести к усилению тяжести течения заболевания. В случае если вирус уменьшает репликацию другого вируса, говорят об отрицательном (антагонистическом) взаимодействии. Отрицательное вирусное взаимодействие может быть гомологичным или гетерологичным в зависимости от того, принадлежат ли вирусы к одному семейству или к разным серотипам или семействам. Взаимодействие гомологичных вирусов подразумевает, что перекрестно-реактивный иммунитет против первого вируса предотвращает заражение вторым вирусом (например, между различными подтипами или линиями гриппа). Гетерологичная вирусная интерференция (от лат. *inter* – взаимно, между собой и *ferio* – ударяю, поражаю) – это ингиби-

торное действие одного вируса (интерферирующего) на репродукцию другого вируса (претендующего, или суперинфицирующего) и течение инфекционного процесса, вызываемого последним [10]. Интерференция реализуется либо за счет индукции одним вирусом клеточных ингибиторов, подавляющих репродукцию другого (например, интерферон), либо за счет повреждения рецепторного аппарата или метаболизма клетки хозяина первым вирусом, что исключает возможность репродукции второго [11]. Иногда вирусы существуют параллельно, не влияя друг на друга.

Особенно интересен феномен взаимодействия вирусов в периоды пандемий. Так, период пандемии COVID-19 и гриппа H1N1pdm09 сопровождался уменьшением или исчезновением циркуляции большинства сезонных респираторных вирусов при сохранении значимости других, нередко способных воздействовать на распространение пандемического штамма [12].

В связи с вышесказанным, представляют несомненный интерес характеристики некоторых значимых возбудителей ОРВИ и особенности их вирусного взаимодействия в период пандемии. Известно, что причиной более 80% ОРВИ в осенне-зимний период является риновирус (РВ). РВ представляет собой безоболочечный, одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду *Enterovirus* семейству *Picornaviridae*. РВ имеет три различные подгруппы – А, В и С. По состоянию на ноябрь 2021 г. описано 80 серотипов РВ-А, 32 серотипа РВ-В и 57 серотипов РВ-С [13]. Генетическое разнообразие РВ определяет ежегодные рецидивы РВ-инфекции и практически круглогодичную его циркуляцию. Дети являются основным резервуаром для РВ и поддерживают передачу РВ в сообществе, имея в четыре раза больше инфекций в год, чем взрослые [13].

Заболевание РВ диагностируется круглый год, однако пик инфекции приходится на осенний период. Считается, что передача РВ, как и многих других респираторных вирусов, происходит воздушно-капельным путем при прямом контакте с загрязненной кожей и поверхностями окружающей среды с последующей самоинкуляцией вируса на слизистую оболочку носа или конъюнктиву. Поэтому профилактика РВ-инфекции заключается в режимно-ограничительных и санитарно-гигиенических мероприятиях [14]. Интересно, что в период социального дистанцирования при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) противоэпидемические мероприятия действительно снизили распространенность большинства респираторных патогенов. Однако РВ оставался активно циркулирующим совместно с SARS-CoV-2. Данную особенность РВ некоторые авторы объясняют его строением. РВ – безоболочечный вирус и легко приспосабливается к изменениям температуры, поэтому трудно поддается стерилизации, а отсутствие липидной оболочки способствует его устойчивости к детергентам [13].

В то же время существуют предположения, что циркуляция РВ может в некоторых случаях ограничить распространение других вирусов. Как известно, при инфи-



цировании первичных эпителиальных клеток РВ активирует противовирусный иммунитет, увеличивая продукцию интерферонов I типа, и стимулирует функции врожденного иммунитета. При совместном заражении с высоко патогенным штаммом РВ может обеспечить временную устойчивость к инфицированию SARS-CoV-2 и/или вирусу гриппа. Таким образом, РВ уменьшает вероятность последующего заражения клеток высоко патогенным штаммом за счет активации противовирусной защиты в слизистой оболочке дыхательных путей [15]. Именно так произошло в период пандемии гриппа в 2009 г., когда сезонная эпидемия риновирусной инфекции способствовала прекращению пандемии гриппа H1N1pdm09 [16, 17].

В настоящее время установлено, что РВ может быть тропен как к эпителию верхних, так и нижних дыхательных путей. В большинстве случаев РВ-инфекция протекает с клиникой ринита и обильной ринореей. Нередко РВ типа В определяется и у пациентов с отсутствием симптомов заболевания. Тяжелое течение болезни чаще ассоциировано РВ типа А и РВ типа С. Так, у детей, инфицированных РВ типа С, чаще встречаются тяжелые поражения нижних дыхательных путей. У детей первых лет жизни РВ-инфекция может протекать с клиникой бронхоолита, пневмонии и дыхательной недостаточностью [13].

Инфицирование РВ пациентов с хронической патологией органов дыхания, особенно детей-атопиков, часто способствует тяжелому обострению основного заболевания. Связано это с тем, что у пациентов с атопией наблюдается генетически обусловленное снижение способности к продукции интерферонов. В результате нарушения врожденного иммунного ответа и снижения передачи сигналов интерферона I типа в эпителиальных клетках бронхов у данной группы пациентов отмечается более тяжелое течение вирусного заболевания и обострение хронической патологии. Особенно ярко это проявляется у детей первых лет жизни, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом [16].

Таким образом, РВ имеет характерные особенности, которые позволяют ему циркулировать в течение круглого года и не снижать свою активность в период пандемий. Механизмы его взаимодействия с иммунной системой хозяина могут как ограничивать действие других вирусов, так и способствовать более тяжелому течению заболевания у определенных групп пациентов. Вирусная интерференция РВ может существенно повлиять на течение эпидемии, обусловленной другими вирусами.

В период пандемии COVID-19 отмечено изменение активности еще одного распространенного патогена человека – РСВ. РСВ, ранее относившиеся к семейству *Paramyxoviridae*, по последней классификации занимают место в семействе *Pneumoviridae* наряду с МПВЧ. РСВ – это оболочечный вирус, который подразделяется на две группы: РСВ – А и РСВ – В, имеющие 14 серотипов и 27 серотипов соответственно. Большое разнообразие серотипов РСВ определяет частоту инфекций.

Основным резервуаром РСВ в межэпидемический период являются дети с иммунодефицитными состояниями и больные хроническими заболеваниями легких. Данные резервуары РСВ обеспечивают непрерывную, низкоуровневую и бессимптомную репликацию вируса, которая при благоприятных метеорологических факторах приводит к локальным эпидемиям. Повышение заболеваемости РСВ обычно отмечается в зимний период. Низкие температуры стабилизируют липидную оболочку РСВ, влажность облегчает осаждение тяжелых капель на поверхностях, а нахождение людей в помещениях облегчает передачу РСВ [18].

Клинические проявления РСВ-инфекции у соматически здоровых детей после года жизни в допандемический период не имели отличий от ОРВИ другой этиологии и ограничивались синдромом интоксикации и поражением верхних дыхательных путей. Для детей до года характерно тяжелое течение РСВ-инфекции с поражением нижних дыхательных путей и тяжелым бронхообструктивным синдромом. Дети до 4–6 мес имеют пассивный врожденный иммунитет к РСВ, защищающий их от инфекции. В последующем исчезновение защитных антител способствует высокой восприимчивости к РСВ и росту заболеваемости. Почти все дети переносят РСВ-инфекцию в возрасте до 2 лет [19]. РСВ-инфекция у детей 1-го года протекает с поражением нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточностью, и нередко требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Высокая заболеваемость и летальность при РСВ-инфекции у детей до года определяется рядом особенностей. РСВ способен ускользать от иммунного ответа и реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуномодулирующие свойства. Установлено, что тяжелое течение РСВ-инфекции часто сопряжено не только со сниженным уровнем врожденного или адаптивного иммунного ответа ребенка, а обусловлено способностью РСВ вызывать гипериммунный ответ. Так, деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при РСВ-инфекции вызвана не столько прямым цитопатологическим действием вируса, сколько избыточной активностью клеток воспаления (РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). В результате возникают морфологические изменения, приводящие к обструкции и дыхательной недостаточности [19, 20].

Перенесенная в возрасте до двух лет инфекция не защищает пациентов от последующего повторного заражения. Причиной, объясняющей реинфекцию РСВ, является плохой и недолговечный иммунный ответ: у младенцев иммунная система все еще развивается, и незрелость врожденного ответа может привести к недостаточному адаптивному ответу и неадекватной иммунологической памяти. Поэтому некоторые новорожденные могут быть инфицированы несколько раз даже в период одного эпидемического сезона [18, 19].

В период пандемии COVID-19 выявлены определенные особенности распространения РСВ. Установлено,

что в период с марта 2020 г. до августа 2020 г. практически во всех странах не было зарегистрировано случаев РСВ-инфекции, даже на фоне снижения противоэпидемических мероприятий [18]. Такое затишье РСВ сменилось в эпидемические сезоны 2021/2022 гг. высокой активностью РСВ, превысив распространенность до пандемических периодов. Так, по результатам ПЦР-диагностики в базовых лабораториях двух научных центров Всемирной организации здравоохранения заболеваемость данным вирусом в этот период выросла в России до 6% [21]. Рост активности РСВ отмечен и в других странах. Так, проведенные в Дании исследования свидетельствуют, что осенью 2021 г. после широкомасштабных социальных профилактических мер, принятых в период пандемии COVID-19, пик заболеваемости РСВ-инфекции вырос в 2 раза по сравнению с допандемическими сезонами [22].

Повышение числа инфекций вероятнее всего было обусловлено сформировавшейся в период пандемии восприимчивой к РСВ когортой иммунологически наивных детей [20]. Удивительно, но средний возраст инфицированного населения (18,4 мес) был значительно выше, чем в предыдущие эпидемические сезоны РСВ-инфекции [18].

Параллельно с повышением активности РСВ отмечены и особенности течения заболевания. По данным датских исследователей, в сезон 2021–2022 гг. РСВ-инфекция у детей старшего возраста протекала тяжелее и требовала большего числа госпитализаций, чем в допандемический период. У данной группы пациентов при РСВ-инфекции наблюдались атипичные осложнения: у 35% пациентов – неврологические, у 2% пациентов – сердечные и у 50% – легочные осложнения в виде тяжелых бактериальных коинфекций и пневмоторакса [23].

Повышение частоты и тяжелых форм ОРВИ в период осени 2022 г. способствовало появлению в мире нового термина «тридемия». Данный термин отражал как значительное повышение циркуляции трех респираторных вирусов – вируса гриппа H1N1, РСВ и SARS-CoV-2, так и возрастание тяжести течения ОРВИ и числа госпитализаций в этот период [21].

Математическое моделирование инфекционного процесса и исследования на клетках человека смогли приоткрыть некоторые механизмы взаимодействия вирусов и их влияние на течение заболевания. Интересны данные британских ученых, изучавших взаимодействие РСВ и вируса гриппа. Чтобы идентифицировать и охарактеризовать вирусные влияния на клеточном уровне, они *in vitro* коинфицировали клетки легких человека вирусом гриппа А и РСВ. В результате взаимодействия вирусов при микроскопии сверхвысокого разрешения были обнаружены внеклеточные, мембраноассоциированные гибридные структуры, которые содержали геномы характерные для обоих вирусов – вируса гриппа А и РСВ. Авторы проверили, как влияет изменение структуры вирусов на их нейтрализацию антителами. Дополнительные опыты показали, что гликопротеины

РСВ не только сами ускользали от нейтрализующих антител, но и помогали гибридным вирусам, содержащим вирус гриппа А, уклоняться от нейтрализующих антител. Образовавшиеся гибридные структуры могли заражать даже клетки, лишенные рецепторов для вируса гриппа А. Таким образом, совместная вирусная инфекция вируса гриппа А и РСВ может существенно влиять на распространение вирусов, расширяя их тропизм. Гибридные вирионы проникают в те клетки, которые недоступны для вирусов гриппа А, что, предположительно, приводит к более сильному поражению организма гриппом. Другими словами, РСВ может усиливать течение гриппа А и позволяет ему уклоняться от иммунной системы хозяина [9].

С другой стороны, вирусная интерференция РСВ и вируса гриппа А может привести к снижению заболеваемости высокопатогенным вирусом гриппа. Так, в исследовании М. Czerkies (2022 г.) и соавт. [24] установлено, что клетки, инфицированные РСВ, индуцируя продукцию интерферонов эпителиальными клетками слизистой дыхательных путей, могут обеспечить защиту от последующего заражения вирусом гриппа А. Данный местный защитный эффект зависит от передачи сигналов интерферонов (ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$ ) и возникает, когда доля клеток, предварительно инфицированных РСВ, относительно низкая, но достаточная, чтобы вызвать противовирусное состояние в клетках, находящихся рядом. Следовательно, легкая РСВ-инфекция может играть кратковременную защитную роль против более опасных респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 выявлены определенные особенности распространения РСВ. Снижение активности РСВ вплоть до полного отсутствия отмечено в период высокой активности пандемического штамма [18]. Однако в эпидемические сезоны 2021/2022 гг. активность РСВ резко возросла, превысив распространенность до пандемических периодов. Параллельно с высокой циркуляцией вируса отмечены и особенности течения заболевания, которые в настоящее время могут быть обусловлены вирусным взаимодействием основных патогенов.

Вирусы гриппа (лат. *Influenzavirus*) – относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и в зависимости от антигенной природы рибонуклеопротеина, присутствующего на поверхности вируса, делятся на четыре монотипных рода вирусов – *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus*, *Deltainfluenzavirus* (*Influenzavirus* А, В, С и D). Эти четыре типа демонстрируют значительные различия, связанные с их генетической организацией, структурой, возможными хозяевами, эпидемиологией и клиническими проявлениями. Вирусы гриппа А и В вызывают сезонные эпидемии у людей. Вирус гриппа С вызывает только легкое заболевание. Вирус гриппа А обладает высокой изменчивостью (антигенный «шифт» и «дрейф»), который способствует возникновению эпидемий. У вируса гриппа В возможен только антигенный «шифт» (незначительная пере-

стройка генома вируса). Вирус гриппа С отличается высокой стабильностью по сравнению с другими [14].

Вирус гриппа А подразделяется на три подтипа на основе антигенных белков, гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA), присутствующих на поверхности вируса. У животных существовало 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. Среди них HA (HA1, HA2 и HA3) и два NA (NA1, NA2) обнаружены у людей. Инфекции, вызванные другими подтипами вируса гриппа типа А (H5N1, H7N9, H5N8, H7N2, H7N3, H9N2, H7N7), а также H3N2sw (свиного происхождения) относят к зоонозам. Эти штаммы могут передаваться от птиц и животных человеку. Наиболее патогенными являются вирус гриппа H1N1 (свиной) и птичий (H5N1, H7N9) [14].

Грипп В и С не делятся на подтипы и ограничены только человеком. Среди человеческой популяции циркулируют два антигенно разных штамма гриппа В (В/Victoria/2/1987-подобный и В/Yamagata/16/1988-подобный). Вирус гриппа D в основном встречается у крупного рогатого скота.

Гриппозные инфекции вызывают чаще классические симптомы респираторных заболеваний. Однако характерным является преобладание выраженности синдрома интоксикации над катаральным синдромом.

Вирус гриппа H1N1, H5N1, H7N9 могут связываться с альвеоцитами I и II типа и вызывать тяжелую вирусную интерстициальную пневмонию. Повреждение альвеоцитов, нарушение синтеза сурфактанта, гиалиноз сосудов мембран легких приводит к острому респираторному дистресс-синдрому легких.

Клиническая картина гриппа H1N1 у детей раннего возраста может не сопровождаться повышением температуры и дебютировать симптомами поражения желудочно-кишечного тракта в виде диареи [14].

Длительный постинфекционный иммунитет обеспечивают клеточные механизмы. Повторное заболевание гриппом обусловлено высокой изменчивостью вируса гриппа и формированием иммунитета только к определенному штамму.

Интересны взаимные влияния вируса гриппа и других респираторных вирусов. Мы уже говорили о вирусной интерференции между гриппом А и риновирусом, которая хорошо продемонстрирована в период пандемии гриппа А в 2009 г. Было показано, что риновирус может управлять как защитными механизмами против гриппа А на уровне хозяина, так и циркуляцией гриппа А в эпидемический период [15].

Существует и взаимное влияние вируса гриппа А и SARS-CoV-2. Так, оценка эпидемической обстановки на фоне пандемии COVID-19 на территории зарубежных стран и Российской Федерации позволила установить, что вирус SARS-CoV-2 в период активного распространения угнетал циркуляцию вирусов гриппа практически на 90% [25].

Современные исследования на клетках человека показали, что на характер взаимодействия вирусов влияет и время коинфекции. Так, при одновременной инокуляции SARS-CoV-2 и гриппа H1N1 наблюдалось мини-

мальное влияние на скорость роста обоих вирусов. В случае последовательной инфекции SARS-CoV-2 и гриппа H1N1 через 24 ч после заражения клеток первичным вирусом скорость роста вторичного заражающего вируса (будь то SARS-CoV-2 или грипп H1N1) снижалась из-за присутствия первого вируса [12].

В группу ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека, включены аденовирусы, парвовирусы и герпетическая группа вирусов.

Особое значение в современном мире отводится герпетической группе вирусов (ВГ). Герпесвирусы – это ДНК-содержащие вирусы, относятся к порядку *Herpesvirales* семейству *Herpesviridae*. В настоящее время в Международном комитете по таксономии вирусов на 2022 г. зарегистрированы 118 видов герпесвирусов. Патогенными для человека являются 8 видов, которые объединены в 3 подсемейства – *Human alphaherpesvirus*, *Human betaherpesvirus*, *Human gammaherpesvirus* [2]. Для герпесвирусов характерны общие биологические свойства. Так, все герпесвирусы способны к бесконечно длительной персистенции – способности непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей. Особенностью вирусов этого семейства является возможность нахождения вируса в клетках латентно, без клинических проявлений. Первичное инфицирование вирусами обычно протекает в виде острого инфекционного процесса. Далее вирусы переходят в латентную стадию и не проявляют себя до определенного времени. При латентном состоянии нарушается полный репродуктивный цикл вируса. Вирус присутствует в клетках хозяина в виде субвирусных структур. Ухудшение состояния хозяина (инфекция, стресс, утомление) приводит к активации вируса, что клинически проявляется обострением инфекционного процесса. Примером может служить герпетические высыпания на губах при «простуде» [26]. Некоторые герпесвирусы (герпесвирус тип VI) способны интегрироваться в геном хозяина и передаваться из поколения в поколение [26, 27].

Альфа герпесвирусы (вирус простого герпеса 1, 2-го и 3-го типа – *Varicella-zoster virus*) при первичном инфицировании поражают эпителий слизистых и кожи. Местоположение их латентности – паравертебральные сенсорные и черепно-мозговые ганглии (вирус простого герпеса 1-го типа) или поясничные ганглии (вирус простого герпеса 2-го типа). Данная группа имеет короткий жизненный цикл (быстро реплицируются в клеточной культуре), обладает выраженным цитопатическим действием, разрушая инфицированные клетки.

*Human betaherpesvirus* (ВГ 5-го типа – *Human cytomegalovirus*, 6 и 7-го типа) имеют длинный жизненный цикл и медленно развиваются в культуре клеток. В результате инфицированные клетки разрастаются и увеличиваются в размере (цитомегалия). При первичной инфекции *Human betaherpesvirus* поражают макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки (ЦМВ), Т клетки CD4 (ВГЧ 6, ВГЧ7). Недостаточность различных звеньев иммунной системы ведет к ее неспособно-

сти элиминировать вирус из организма и переходу вирусов в латентное состояние. Латентная форма *Human betaherpesvirus* инфекции протекает в клетках иммунной системы (Т лимфоциты, макрофаги, моноциты), способствуя развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

К третьей группе – *Human gammaherpesvirus* относятся *Human gammaherpesvirus* 4-го типа (*Epstein-Barr Virus* – ЭБВ) и *Human gammaherpesvirus* 8-го типа.

Для ЭБВ характерна тропность к В-лимфоцитам, имеющим CD-21 рецептор. Данный вирус не вызывает гибель В-лимфоцитов, а нарушает их апоптоз. Вирус приводит к пролиферации В лимфоцитов, что определяет их онкогенные свойства. После инфицирования вирус персистирует в организме пожизненно, что способствует возникновению иммунной недостаточности. Наличие вируснейтрализующих антител хотя и препятствует распространению, но не предупреждает возникновения рецидивов [28].

Клинические формы герпесвирусных инфекций характеризуются выраженным полиморфизмом. Хорошо известна клиника при первичном инфицировании. Так, кожно-слизистые поражения характерны для  $\alpha$ -герпесвирусов (ветряная оспа – ВГЗ, гингивостоматит – ВГ1).  $\gamma$ -Герпесвирус, в частности ЭБВ, проявляется при первичном инфицировании клиникой инфекционного мононуклеоза (генерализованная лимфоаденопатия, гепато-спленомегалия).

Герпесвирусные инфекции, являясь оппортунистическими по своему патогенезу, проявляются на фоне выраженных иммунодефицитов. Так грипп А и аденовирусная инфекция могут быть кофакторами активации герпетической инфекции. В период реактивации клиническая картина ВГЗ проявляется картиной опоясывающего лишая. В то время как  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусы участвуют в формировании лимфопролиферативного синдрома, а также респираторной патологии с поражением верхних и нижних дыхательных путей, развитием синдрома бронхообструкции [29]. Более чем у 1/2 детей (58%) с жалобами на частые ОРВИ выявлены активные формы моно- и микст-герпесвирусных инфекций [27].

В литературе все чаще появляются данные об увеличении в период пандемии числа случаев реактивации вируса герпеса 3-го типа. Так, общий средний прирост заболеваний, вызванных реактивацией вируса герпеса 3-го типа (*Varicella-zoster virus*) во время пандемии COVID-19 в Бразилии в 2020 г., достиг увеличения на 35,4% [30]. Об увеличении случаев опоясывающего лишая среди детей сообщается и в сообщении французских исследователей [31]. Опубликованы данные свидетельствующие о реактивации ВГ 1-го типа, ЭБВ и ЦМВ в период новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время все больше данных о влиянии вирусов герпетической группы на течение постковидного синдрома. Клиническая картина постковидного синдрома с длительно сохраняющейся выраженной астенией и неврологической симптоматикой (головные боли, утомляемость, нарушения сна), а также кожные

проявления, во многих исследованиях ассоциируют с реактивацией герпесвирусов в период COVID-19. Так, по данным американских исследователей, проанализировавших течение постковидного синдрома у 185 пациентов, распространенность длительных симптомов COVID-19 составила 30,3% (56/185). Положительные тесты имели 66,7% пациентов с длительным COVID (по сравнению с 10% контрольных), что свидетельствует о реактивации ЭБВ. Эти данные свидетельствуют о том, что многие постковидные симптомы могут быть не прямым результатом действия вируса SARS-CoV-2, а являться результатом реактивации герпесвирусов, в частности ВЭБ, вызванной COVID-19 [32].

Таким образом, взаимодействие основных возбудителей ОРВИ часто влияет на трансмиссивность инфекций, иммунопатогенез и течение заболевания. Особенно это проявляется в период эпидемий.

В клинической картине большинства респираторных инфекций можно выделить основные клинические синдромы – синдром интоксикации и катарально-воспалительный синдром, который определяется тропностью вируса к эпителию дыхательных путей.

Синдром интоксикации проявляется повышенной температурой, ознобом, головной болью, болями в суставах и мышцах.

Часто основным проявлением инфекционного заболевания является лихорадка. Согласно современным представлениям лихорадка – это защитно-приспособительная реакция организма, которая направлена на повышение естественной реактивности организма и элиминацию патогена. Механизм развития лихорадки на сегодняшний день хорошо изучен. Воздействия инфекционного фактора (первичный пироген) приводят к развитию воспаления и выработке цитокинов (вторичных пирогенов). Именно вторичные пирогены (интерлейкин 1) ответственны за развитие таких клинических симптомов, как симптомы интоксикации: слабость, вялость, артралгии, мышечная слабость.

Выделяют два типа лихорадки по клиническим симптомам – «красный» тип (или розовый, доброкачественный) и «бледный тип». Красный тип лихорадки характеризуется хорошей теплоотдачей за счет дилатации мелких периферических сосудов и клинически проявляется наличием у ребенка красных щек, гиперемии губ. Конечности ребенка при этом теплые на ощупь. Данный тип лихорадки довольно хорошо отвечает снижением температуры при назначении жаропонижающих препаратов.

Прогностически менее благоприятным является «белый» тип лихорадки. В клинической картине у таких пациентов доминирует бледность кожных покровов. Дети с бледным типом лихорадки плохо отвечают на жаропонижающие препараты. В основе данного типа лежит периферический сосудистый спазм. Такой тип лихорадки нередко способствует развитию осложнений, особенно у маленьких пациентов, и требует принятия срочных мероприятий по снижению температуры.

Катарально-воспалительный синдром зависит от уровня поражения дыхательных путей и может протекать с клинической картиной острого ринита, острого тонзиллита, острого ларингита, острого бронхита или пневмонии.

В целом респираторные симптомы однотипны для большинства вирусных инфекций. Исследования показали, что идентифицировать вирус на основе наличия тех или иных клинических симптомов не представляется возможным. По уровню поражения респираторного тракта можно только предполагать о значимости возбудителя. Например, основным возбудителем острого ринита является риновирус. Согласно многочисленным исследованиям наиболее частыми возбудителями острого тонзиллита являются аденовирус, вирус Эпштейна–Барр и энтеровирус, однако к воспалению лимфоидного глоточного кольца могут приводить и другие респираторные вирусы [33].

Причиной острого обструктивного ларингита (круп) у детей наиболее часто является вирус парагриппа. Острый бронхит может быть следствием гриппа, парагриппа. При вирусных пневмониях важную роль играют РСВ, аденовирус и вирус гриппа.

Таким образом, ОРВИ являются этиологически разнородной группой заболеваний, имеющих сходные клинические синдромы поражения респираторного тракта.

С учетом однотипности клинических симптомов заболевания определить возбудителя можно только при лабораторном обследовании пациента. Однако согласно современным программным документам этиотропная диагностика вируса в амбулаторных условиях необходима только в случае диагностики гриппа и вируса SARS-COV-2. В стационарных условиях определение этиологии ОРВИ проводится с целью выбора этиотропной терапии и ограничения нерационального использования антибактериальных препаратов.

К сожалению, эффективных методов лечения, так же как и препаратов этиотропной терапии большинства ОРВИ, до сих пор не разработано. Терапия ОРВИ носит симптоматический характер и число эффективных, с позиций доказательной медицины, вмешательств невелико.

В качестве этиотропной терапии ОРВИ вирусной этиологии используют противовирусные препараты, которые оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса. Так, по определению FDA, механизм противовирусного препарата должен иметь доказанный эффект на вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса. При выборе этиотропной терапии важно учитывать, что каждая группа препаратов имеет узкую направленность и ограниченный спектр противовирусного действия. В педиатрической практике существуют также возрастные ограничения для большинства противовирусных препаратов. Проблемой выбора противовирусного препарата является и возрастающая резистентность вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым противовирусным средствам.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям 2022 г. [1] этиотропная терапия рекомендована в первые 24–48 ч болезни при гриппе А и В. Рекомендуются два препарата ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (возрастные ограничения 1 год жизни) или занамивир (детям с 5 лет). С рождения возможно использование препаратов интерферона-альфа.

Как правило, основной в лечении ОРВИ является симптоматическая терапия, которая направлена на купирование основных симптомов заболевания, уменьшение интоксикации и улучшение самочувствия пациента. К препаратам симптоматической терапии относятся жаропонижающие препараты, а также препараты, направленные на нормализацию реологических свойств мокроты, очищение респираторного тракта и улучшение проходимости дыхательных путей.

Важным аспектом в терапии ОРВИ является назначение жаропонижающих препаратов. Согласно клиническим рекомендациям жаропонижающие препараты у соматически здоровых детей  $\geq 3$  мес оправданы при температуре выше  $39,0$ – $39,5$  °С. При менее выраженной лихорадке ( $38$ – $38,5$  °С) средства, снижающие температуру, показаны детям до 3 мес, пациентам с хронической патологией, а также при выраженном дискомфорте у пациента, обусловленным респираторной инфекцией. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих средств нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры [1].

В качестве антипиретика рекомендуется использовать парацетамол  $15$  мг/кг ( $60$  мг/кг в сутки) или ибупрофен  $5$ – $10$  мг/кг на прием. Парацетамол и ибупрофен могут применяться внутрь или в форме ректальных суппозиторий, существует также парацетамол для внутривенного введения. Если с лихорадкой справиться не удастся, необходимо рассмотреть переход с одного жаропонижающего препарата на другой, продолжив монотерапию.

Согласно клиническим рекомендациям у детей с жаропонижающей целью не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид в связи с высоким риском развития нежелательных реакций [1]. Также не рекомендуется в амбулаторной практике использование метамизола натрия в связи с высоким риском развития у детей агранулоцитоза [1].

При «белом» типе лихорадки и тяжелом состоянии ребенка возможно введение внутривенно медленно раствора парацетамола из расчета разовой инфузии для детей от 1 года и старше по  $15$  мг/кг. В случае невозможности применения или при отсутствии парацетамола и ибупрофена возможно внутримышечное введение 50% раствора метамизола натрия из расчета  $0,1$  мл на год жизни, 2% раствора папаверина детям до 1 года –  $0,1$ – $0,2$  мл, старше года –  $0,1$ – $0,2$  мл на год или раствора дротаверина в дозе  $0,1$  мл на год жизни в сочетании с 2% раствором хлоропирамина из расчета  $0,1$  мл на год жизни, но не более 1 мл. При использовании метамизола следует учитывать крайне высокий риск развития нежелательных явлений [34].

Для симптоматического лечения ОРВИ в настоящее время зарегистрирован комбинированный препарат европейского качества АнтиГриппин [35]. Данный препарат содержит 3 активных компонента:

- парацетамол, который обладает анальгезирующим (устраняет головную и другие виды боли) и жаропонижающим действием;
- аскорбиновая кислота (витамин С) – участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, повышает сопротивляемость организма;
- хлорфенамин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов – обладает противоаллергическим действием, облегчает дыхание через нос, снижает чувство заложенности носа, чихание, слезотечение, зуд и покраснение глаз.

Препарат АнтиГриппин разрешен у детей с 3 лет. АнтиГриппин выпускается в форме шипучих таблеток и не содержит сахар. Есть упаковка №10 и №30.

Таким образом, использование комбинированного препарата АнтиГриппин в терапии ОРВИ может способствовать не только купированию лихорадки.

Другое направление симптоматической терапии – воздействие на очищение дыхательных путей. В Национальных клинических рекомендациях 2022 г. отмечают, что назначение противокашлевых, отхаркивающих, муколитических препаратов должно быть обосновано и соответствовать данным доказательной медицины [1].

Таким образом, терапия ОРВИ должна быть рациональной и назначаться строго по показаниям.

### Заключение

Вирусы являются основной причиной острых инфекционных заболеваний респираторного тракта. Особенности их строения и жизнедеятельности являются причиной высокой заболеваемости и смертности людей во всех возрастных группах. Как показали периоды эпидемии гриппа в 2009 г. и пандемии SARS-CoV-2 в 2019–2022 гг. эпидемиология вирусных инфекций может существенно изменяться под воздействием многочисленных факторов.

Чрезвычайно важно, что появление новых респираторных вирусов может существенно изменять эпидемиологическую картину ОРВИ. Так, в период новой коронавирусной инфекции на фоне распространения пандемического штамма отмечалось изменение активности практически всех респираторных вирусов – РСВ, парагриппа, аденовируса и других. Циркуляция вируса гриппа снизилась на 90% в период активного распространения SARS-CoV-2. В то же время, несмотря на все ограничительные противоэпидемиологические мероприятия в период пандемии, риновирусы оставались в постоянной циркуляции вместе с пандемическим вирусом

SARS-CoV-2, что свидетельствует о том, что репликация РВ не зависит от присутствия SARS-CoV-2. Необходимо также отметить, что в результате вирусной интерференции риновирусы способны не только циркулировать вместе, но и существенно снизить вирусную нагрузку пандемических штаммов. Следовательно, взаимодействие вирусов может обеспечить временную устойчивость к инфекции пандемическими штаммами типа SARS-CoV-2 и гриппа H1N1. Эти особенности взаимодействия вирусов могут иметь решающее значение для ограничения тяжелого течения инфекции.

С другой стороны, взаимодействие вирусов может способствовать как уменьшению клинической картины заболевания, так и приводить к тяжелым формам инфекционного процесса. Примером этого может быть вирусная интерференция РСВ и вируса гриппа с образованием гибридных структур.

Клинические синдромы, такие как ринит, фарингит, острый бронхит, ларингит, бронхит и пневмония, могут быть вызваны различными вирусами. При этом идентифицировать патоген на основе наличия тех или иных клинических симптомов не представляется возможным. Лабораторная диагностика ОРВИ рекомендуется только в случае подозрения на COVID-19 и грипп. Рекомендуется этиологическое обследование в условиях стационара для дифференциальной диагностики ОРВИ и предупреждения необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Симптоматическая терапия занимает важное место в лечении ОРВИ у детей. При выборе препаратов симптоматической терапии в педиатрической практике важно использовать эффективные с позиции доказательной медицины препараты, имеющие высокий профиль безопасности. Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты, например АнтиГриппин, в состав которого включен парацетамол, хлорфенамин и аскорбиновая кислота.

Таким образом, распространенность основных возбудителей ОРВИ и взаимодействие различных вирусов влияет как на течение заболевания, так и во многом определяет эпидемиологическую ситуацию. Диагностика и терапия ОРВИ, особенно в период высокой частоты заболеваемости, должна проводиться в соответствии с алгоритмами, опубликованными в Национальных клинических рекомендациях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

## Литература / References

1. Клинические рекомендации Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Возрастная категория: Дети. Разработчик клинической рекомендации Союз педиатров России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2) [Klinicheskie rekomendacii Ostraya respiratornaya virusnaya infekciya (ORVI). Vozrastnaya kategoriya: Deti. Razrabotchik klinicheskoy rekomendacii Soyuz pediatrov Rossii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2) (in Russian).]
2. Таксономия вирусов на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). Дата обращения: 21.05.2023. URL: <https://ictv.global/taxonomy> [Taksonomiya virusov na sajte Mezhdunarodnogo komiteta po taksonomii virusov (ICTV). Accessed: 21.05.2023. URL: <https://ictv.global/taxonomy> (in Russian).]
3. Ларина В.Н., Захарова М.И., Бенеvская В.Ф. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (9 (I)): 18–23. [Larina V.N., Zaharova M.I., Benevskaya V.F. et al. Ostrye respiratornye virusnye infekcii i gripp: etiologiya, diagnostika i algoritm lecheniya. RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2019; 3 (9 (I)): 18–23 (in Russian).]
4. Gandhi L, Maisnam D, Rathore D et al. Respiratory illness virus infections with special emphasis on COVID-19. Eur J Med Res 2022; 27: 236. DOI: 10.1186/s40001-022-00874-x
5. Li Y, Reeves RM, Wang X et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. Lancet Glob Heal 2019; 7 (8): e1031–45. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 335–49. [L'vov D.K., Burceva E.I., Kolobuhina L.V. et al. Osobennosti cirkulyacii virusov grippa i ORVI v epidemicheskom sezone 2019–2020 gg. v otdel'nykh regionah Rossii. Voprosy virusologii. 2020; 65 (6): 335–49 (in Russian).]
7. Лазарева Н.Б. Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практического врача? Медицинский совет. 2023; 17 (4): 116–23. [Lazareva N.B. Rossijskie klinicheskie rekomendacii «Ostrye respiratornye virusnye infekcii (ORVI) u vzroslykh» (2021): chto novogo dlya prakticheskogo vracha? Medicinskij sovet. 2023; 17 (4): 116–23 (in Russian).]
8. Мазуник Н.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Mazunik N.N. Klinicheskie osobennosti, diagnostika i lechenie smeshannykh form ostrykh respiratornykh virusnykh infekcij u detej. Avtoref. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
9. Joanne Haney et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. Nature Microbiology 2022. DOI: 10.1038/s41564-022-01242-5
10. Биология вирусов животных. Т. 1–2. М., 1977. [Biologiya virusov zhivotnykh. T. 1–2. Moscow, 1977 (in Russian).]
11. Ларин Ф.И., Жукова Л.И., Лебедев В.В., Рафеенко Г.К. Интерферирующее взаимодействие вирусов в регуляции эпидемического процесса. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 1. [Larin F.I., Zhukova L.I., Lebedev V.V., Rafeenko G.K. Interferiruyushchee vzaimodejstvie virusov v reguljacii epidemicheskogo processa. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2012; 1 (in Russian).]
12. Deleveaux S, Clarke-Kregor A, Fonseca-Fuentes X, Mekhaie E. Exploring the Possible Phenomenon of Viral Interference Between the Novel Coronavirus and Common Respiratory Viruses. J Patient Cent Res Rev 2023; 10 (2): 91–7. DOI: 10.17294/2330-0698.1995.
13. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. Viruses 2022; 14 (1): 141. DOI: 10.3390/v14010141. PMID: 35062345; PMCID: PMC8778310.
14. Клиническое руководство по инфекционным болезням. 2-е издание. Под ред. А.В. Горелова. М.: Медконгресс, 2022. [Klinicheskoe rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. 2nd edition. Ed. A.V. Gorelov. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian).]
15. Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. Lancet Microbe 2020; 1: e254–62. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30114-2
16. Narayanan D, Grayson MH. Comparing respiratory syncytial virus and rhinovirus in development of post-viral airway disease. J Asthma 2022; 59 (30): 434–41. DOI: 10.1080/02770903.2020.1862186
17. Киселева И.В., Ксенафонтов А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2022; 12 (4): 624–38. DOI: 10.15789/2220-7619-RAR-1826 [Kiseleva I.V., Ksenafontov A.D. Rino- i RS-virusy v pandemiju COVID-19. Infekciya i immunitet. 2022; 12 (4): 624–38. DOI: 10.15789/2220-7619-RAR-1826 (in Russian).]
18. Di Mattia G, Nenna R, Mancino E et al. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? Pediatr Pulmonol 2021; 56 (10): 3106–9. DOI: 10.1002/ppul.25582. PMID: 34273135; PMCID: PMC8441855.
19. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. М., 2016. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Klinicheskie rekomendacii po immunoprofilaktike respiratorno-sincitjal'noj virusnoj infekcii u detej. Moscow, 2016. (in Russian).]
20. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 2022 год. (12.12.22 – 18.12.22). URL: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation) [Ezhenedel'nyj nacional'nyj byulleten' po grippu i ORVI za 2022 god. (12.12.22 – 18.12.22). URL: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation) (in Russian).]
21. Munkstrup C, Lomholt FK, Emborg HD et al. Early and intense epidemic of respiratory syncytial virus (RSV) in Denmark, August to December 2022. Euro Surveill 2023; 28 (1): 2200937. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200937
22. Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т. и др. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 – к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг.? РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (11): 721–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727 [Usenko D.V., Thakushinova N.H., SHaturina T.T. et al. Ostrye respiratornye infekcii i gripp v period pandemii COVID-19 – k chemu gotovit'sya v sezone 2021–2022 gg.? RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2021; 5 (11): 721–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727 (in Russian).]
23. Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2023; 7 (3): 171–9. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00371-6.
24. Czerkies M, Kochańczyk M, Korwek Z et al. Respiratory Syncytial Virus Protects Bystander Cells against Influenza A Virus Infection by Triggering Secretion of Type I and Type III Interferons. J Virol 2022; 96 (22): e0134122. DOI: 10.1128/jvi.01341-22
25. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20 (4): 28–39. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39 [Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A. i dr. Interferenciya SARS-CoV-2 s drugimi vobzuditelyami respiratornykh virusnykh infekcij v period pandemii. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2021; 20 (4): 28–39. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39 (in Russian).]
26. Крамарь Л.В., Арова А.А., Карпухина О.А. Герпетическая инфекция у детей. Современные возможности терапии. Научно-информационный журнал 2010; 6 (38): 36–42. [Kramar' L.V., Arova A.A., Karpuhina O.A. Gerpeticheskaya infekciya u detej. Sovremennye vozmozhnosti terapii. Nauchno-informacionnyj zhurnal 2010; 6 (38): 36–42 (in Russian).]
27. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Николитч А.Д. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей. Современные технологии в диагностике и лечении. 2013; 4. [Melyohina E.V., CHugunova O.L., Nikolitch A.D. Tечение infekcii, associirovannoj s virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa, u detej. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii. 2013; 4 (in Russian).]

28. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей. Под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск: УлГУ, 2017. [Kusel'man A.I., Solov'eva I.L., Cherdancev A.P. *Herpesvirusnye infekcii u detej: rukovodstvo dlya vrachej*. Ed. A.I. Kusel'man. Ulyanovsk: UIGU, 2017 (in Russian).]
29. Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В., Водейко Л.П. Перспективы терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология. 2015; 1. [Isakov V.A., Isakov D.V., Belyaeva T.V., Vodejko L.P. *Perspektivy terapii respiratornyh infekcij*. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 1 (in Russian).]
30. Célia Márcia Fernandes Maiaa, Nelson Pereira Marquesb, Edson Hilan Gomes de Lucenac, Luiz Fernando de Rezendea et al. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infectious Diseases* 2021; 104: 732–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.033
31. Tabet A, Mahé E, Boralevi F et al. Herpes zoster in children during the COVID-19 pandemic in France: A retrospective multicenter observational study. *Ann Dermatol Vénérolog* 2023; 150 (1): 46–8. DOI: 10.1016/j.annder.2022.08.003
32. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens* 2021; 10: 763. DOI: org/10.3390/pathogens10060763
33. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Карнеева О.В. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. М., 2014. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html>
- [Ryazancev S.V., Garashchenko T.I., Karneeva O.V., *Differencial'naya diagnostika i lechenie ostrogo tonzilofaringita*. *Klinicheskie rekomendacii*. Moscow, 2014. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html> (in Russian).]
34. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. М., 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu skoroj medicinskoj pomoshchi pri ostroj lihoradke u detej. M., 2015 (in Russian).]
35. Инструкция к препарату АнтиГриппин. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/antigrippin>
- [Instructions for the AntiGrippin. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/antigrippin> (in Russian).]
36. Xu W, Xia S, Pu J et al. The Antihistamine Drugs Carbinoxamine Maleate and Chlorpheniramine Maleate Exhibit Potent Antiviral Activity Against a Broad Spectrum of Influenza Viruses. *Front Microbiol* 2018; 9: 2643. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02643
37. Rizvi SAA, Ferrer G, Khawaja UA, Sanchez-Gonzalez MA. Chlorpheniramine, an Old Drug with New Potential Clinical Applications: A Comprehensive Review of the Literature. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2022. DOI: 10.2174/2772432817666220601162006. Epub ahead of print. PMID: 35652393.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зайцева Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; врач-пульмонолог, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России». E-mail: zcv16@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1685-234X

**Svetlana V. Zaytseva** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Pulmonologist, Federal Scientific Center for Children and Adolescents FMBA of Russia. E-mail: zcv16@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1685-234X

**Зайцева Ольга Витальевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3426-3426

**Olga V. Zaytseva** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3426-3426

Поступила в редакцию / Received: 08.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 16.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023





# Персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии мужчинам, состоящим в бесплодном браке

И.А. Корнеев ✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия

✉ [iakorneyev@yandex.ru](mailto:iakorneyev@yandex.ru)

## Аннотация

В статье выполнен обзор современных представлений о факторах образа жизни, окружающей среды и заболеваниях, которые запускают патогенетические механизмы развития оксидативного стресса, приводящие к повреждению сперматозоидов и снижению репродуктивной функции мужчин. Представлены данные о возможностях применения персонализированного подхода к отбору пациентов-мужчин для назначения лечения с целью восстановления фертильности путем применения препаратов, нейтрализующих повреждающее действие активных форм кислорода, включая комплекс витаминов и микроэлементов Селцинк Плюс, содержащий цинк, селен, витамины С, Е и бета-каротин.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия.

**Для цитирования:** Корнеев И.А. Персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии мужчинам, состоящим в бесплодном браке. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 84–90. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00260

## A personalized approach to antioxidant therapy for treatment of men in infertile couples

Igor A. Korneyev ✉

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

International Center for Reproductive Medicine, Saint-Petersburg, Russia

✉ [iakorneyev@yandex.ru](mailto:iakorneyev@yandex.ru)

## Abstract

The article reviews current opinion on lifestyle, environmental and general health factors that trigger pathogenetic mechanisms of oxidative stress, leading to spermatozoa damage and a decrease of men reproductive function. The possibility of personalized male infertility restoring by using drugs that neutralize the damaging effect of reactive oxygen species, including the complex of vitamins and microelements Selzinc Plus, containing zinc, selenium, vitamins C, E and beta-carotene is discussed.

**Key words:** male infertility, oxidative stress, antioxidant therapy.

**For citation:** Korneyev I.A. A personalized approach to antioxidant therapy for treatment of men in infertile couples. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 84–90. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00260

Согласно современным представлениям, бесплодие – это актуальная и значимая проблема, с которой в мире сталкивается каждая шестая супружеская пара, при этом женские и мужские факторы, препятствующие зачатию, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выявляют в 3,3–39,0% и 8,2–21,8% случаев соответственно [1]. Анализ публикаций позволил обнаружить глобальную тенденцию уменьшения числа и концентрации сперматозоидов в эякуляте примерно на 50% за период с 1973 по 2018 г., при этом оказалось, что темпы снижения в XXI в. удвоились и в настоящее время составляют более 2,5% в год [2]. По данным российских специалистов, аналогичные тенденции прослеживаются и в нашей стране: так, с 2000 по 2018 г. в 1,8 раза увеличилось число мужчин с первично диагностированным бесплодием, а ежегодный темп снижения количества сперматозоидов в эякуляте за период 2016–2021 гг. составил 1,8%.

Междисциплинарной группой экспертов под эгидой Российского общества урологов разработаны основанные на принципах доказательной медицины клинические рекомендации, в которых были описаны основные этиопатогенетические факторы мужского бесплодия – аномалии развития, травматические повреждения, инфекционно-воспалительные и онкологические заболевания органов репродуктивной системы, эндокринные нарушения, генетические отклонения, копулятивные расстройства и аутоиммунные реакции, выявление которых позволяет определить перспективы восстановления репродуктивного здоровья и составить план лечения, направленного на рождение здорового ребенка. Специалисты по репродуктивной медицине в качестве основного метода оценки фертильности мужчин рассматривают стандартное (базовое) исследование эякулята и рекомендуют проводить его по методикам, описанным в руководствах ВОЗ [3, 4]. Однако в последние

годы стало ясно, что оно не является достаточным для полноценной оценки мужской плодовитости. Проведенные в условиях реальной клинической практики исследования показали, что у большинства мужчин, добившихся зачатия естественным путем, наблюдалась патозооспермия [5], а у 60% состоящих в бесплодных браках мужчин с нормозооспермией выявляли разнообразные и незаметные на светооптическом уровне нарушения функции сперматозоидов или структуры содержащихся в них молекул ДНК [6].

Согласно современным представлениям, одним из ведущих патофизиологических механизмов, приводящих к снижению оплодотворяющей способности сперматозоидов, является вызванный воздействием активных форм кислорода (АФК) оксидативный стресс (ОС). Результаты недавно проведенных исследований показали, что он выявляется у 80% пациентов с идиопатическим бесплодием и у 30–40% больных с другими формами бесплодия. Это позволило сделать предложение о целесообразности дополнения классификации мужского бесплодия новой категорией – «Бесплодие, вызванное ОС» [7].

АФК присутствуют в сперме здоровых мужчин – это продукты окислительного метаболизма, их источником являются лейкоциты, аномальные и незрелые сперматозоиды, они также являются естественным побочным продуктом производства аденозинтрифосфата в митохондриях сперматозоидов. Небольшие количества АФК необходимы для обеспечения созревания, капацитации, гиперактивации и акросомальных реакций сперматозоидов [8]. Для того чтобы содержание АФК оставалось в границах нормальных значений, в организме функционирует система поддержания окислительно-восстановительного равновесия, которая при необходимости использует поступающие с пищей или эндогенно вырабатываемые антиоксиданты [9]. Гиперпродукция АФК и недостаточная активность антиоксидантной системы вызывают окислительно-восстановительный дисбаланс и приводят к разрушению полиненасыщенных жирных кислот на плазматических мембранах сперматозоидов, что сопровождается образованием реактивных альдегидов, митохондриальной дисфункции и увеличением содержания АФК, вызывающим дальнейшие повреждения сперматозоидов, при этом снижается их активность, происходит фрагментация содержащихся в них молекул ДНК и запускаются реакции апоптоза. Клинически это проявляется уменьшением концентрации, подвижности, доли форм с нормальной морфологией, способности сперматозоидов к взаимодействию с яйцеклеткой, а также к последующей остановке развития и гибели эмбриона, т.е. к бесплодию и замиранию беременности на ранних сроках [10].

В связи с этим, а также принимая во внимание, что самую многочисленную группу бесплодных мужчин составляют пациенты, у которых причины снижения репродуктивной функции остаются нераспознанными, особый интерес представляют методы оценки ОС в эякуляте. В научно-исследовательской работе для этого

применяли определение АФК с использованием хемилюминесцентного анализа [11], а также оценку общей антиоксидантной способности [12], содержания малонового диальдегида [13] и степени повреждения ДНК [14]. Их широкому внедрению в клиническую практику препятствуют трудоемкость выполнения, необходимость приобретения и обслуживания дорогостоящего оборудования, отсутствие консенсуса в отношении пороговых значений исследуемых показателей и низкая воспроизводимость результатов. В связи с этим наиболее перспективными представляется разработка автоматизированных методов оценки ОС, в частности, предназначенных для измерения окислительно-восстановительного потенциала. Недавно появились публикации, указывающие на прогностическую ценность этого показателя в определении вероятности наступления беременности и рождения ребенка [15, 16].

В связи с тем, что продукция АФК сопровождается фрагментацией ДНК сперматозоидов, а также учитывая результаты исследований, подтвердивших снижение вероятности зачатия естественным путем, повышение риска развития привычного невынашивания беременности и неудачи лечения применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), методы ее оценки также вызывают интерес специалистов в области репродуктивного здоровья мужчин. Однако профессиональные сообщества в настоящее время предлагают противоречивые клинические рекомендации по их проведению, преимущественно нацеленные на объяснение причин необъяснимого бесплодия, невынашивания беременности или неудач лечения.

Таким образом, в отсутствии надежных способов диагностики степени выраженности ОС и последствий его повреждающего действия на параметры спермы, практикующим специалистам следует оценивать факторы риска развития ОС на основании персонифицированного подхода, т.е. с учетом жалоб, данных анамнеза, объективного обследования, а также лабораторной и инструментальной диагностики, проведенной в связи с подозрением на наличие сопутствующих бесплодию заболеваний.

*Продолжительность периода воздержания.* Режим половой активности с частотой 2–4 половых акта в неделю считается оптимальным для достижения наибольшей вероятности зачатия. Подтверждение целесообразности избегать длительного воздержания с позиций функциональных характеристик сперматозоидов пришло от исследователей окислительно-восстановительного баланса в эякуляте и факторов, снижающих его оплодотворяющую способность. Повышение содержания АФК в сперме и сперматозоидов с фрагментацией ДНК становилось заметным уже после 2 дней воздержания и приводило к уменьшению вероятности наступления беременности, в том числе и при применении ВРТ [17, 18].

*Курение сигарет.* По данным мировой статистики, около 40% мужчин репродуктивного возраста курят сигареты. Оказалось, что эта привычка может негативно

сказаться на состоянии репродуктивного здоровья – содержащиеся в табачном дыме токсины препятствуют нормальному развитию сперматозоидов, ухудшают количественные параметры эякулята и функцию сперматозоидов. Результаты метаанализа 20 исследований, основанных на данных обследования 5 865 мужчин, показали, что по сравнению с некурящими, у курильщиков пропорционально числу выкуренных ежедневно сигарет наблюдали меньшие значения концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов (в среднем на  $9,72 \times 10^6$  /мл; 3,48% и 1,37% соответственно) [19]. Также было установлено, что курение способствовало повышению уровня АФК в сперме, увеличению фрагментации ДНК сперматозоидов и появлению лейкоспермии, которая, в свою очередь, негативно сказывалась на оплодотворяющей способности сперматозоидов. Специалисты по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) заметили, что после лечения с применением экстракорпорального оплодотворения коэффициент рождаемости у жен курильщиков оказался в 3 раза меньше по сравнению с супругами некурящих мужчин [20–22]. В связи с тем, что отказ от курения приводит к нормализации окислительно-восстановительного баланса и примерно через 6 мес может привести к полному восстановлению как количественных параметров спермы, так и оплодотворяющей способности сперматозоидов, его следует рекомендовать всем курящим мужчинам, обратившимся за медицинской помощью по поводу бесплодия в браке [23].

**Употребление алкоголя.** Известно, что метаболическая трансформация этанола происходит в печени и сопровождается образованием токсичных и канцерогенных метаболитов – ацетальдегида и ацетата, которые способствуют созданию воспалительной и окислительной среды, вызывающей повреждение генетического аппарата и инициации апоптоза сперматозоидов, приводящих к уменьшению вероятности зачатия естественным путем и рождения ребенка при использовании ВРТ. При этом оказалось, что шансы стать отцом достоверно снижались, если в выпитых за неделю напитках содержалось более 84 г чистого спирта, а также в тех случаях, когда жены мужчин также употребляли более 4 порций алкоголя в неделю [24–28]. Прекращение злоупотребления алкоголем приводило к быстрой нормализации параметров спермы и должно быть рекомендовано при консультировании пациентов по вопросам репродуктивного здоровья [29].

**Физическая активность.** Согласно современным представлениям, физическая активность благотворно влияет на качество спермы не только у здоровых мужчин, но также у тех, кто имеет малоподвижный образ жизни или страдает ожирением и сахарным диабетом [30–32]. Установлено, что занятия физкультурой приводят к нормализации работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, снижению уровня воспалительных цитокинов и повышению антиоксидантной защиты, что также сопровождается уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов и увеличением их

числа, подвижности и доли нормальных форм. В то же время оказалось, что тяжелые физические нагрузки могут привести к противоположному эффекту и снизить вероятность зачатия за счет окислительного повреждения на фоне усиления аэробного метаболизма и повышения выработки АФК. Учитывая эти особенности, объем, интенсивность и продолжительность физических упражнений рекомендуется определять индивидуально и при проведении прекоцепционной подготовки мужчин давать им необходимые разъяснения, а впоследствии проводить соответствующий мониторинг [33–36].

**Психологический стресс.** Примерно у 30% мужчин наблюдаются признаки депрессии, тревоги и психологического стресса [37]. Результаты исследований показали, что на фоне психологического стресса репродуктивная функция мужчин может снижаться, что связано с нарушением продукции гонадотропинов, повышением уровня АФК в семенной плазме, снижением антиоксидантной защиты и уменьшением количественных показателей эякулята. Эти особенности необходимо принимать во внимание при консультировании бесплодных супружеских пар, а в связи с тем, что бесплодный брак и лечение по поводу бесплодия сами по себе также являются стресс-индуцирующими факторами, пациентам, проходящим такое лечение, должна быть предоставлена возможность получить при необходимости помощь психолога [38, 39].

**Факторы окружающей среды.** Загрязнение окружающей среды можно рассматривать как один из основных факторов, способствующих снижению репродуктивной функции мужчин за счет избыточного образования АФК, смещения окислительно-восстановительного баланса и развития ОС. В связи с этим региональные различия количества, подвижности и долей нормальных сперматозоидов в значительной степени могут быть обусловлены состоянием воздуха и почвы. Неблагоприятное влияние на фертильность способны оказать полициклические углеводороды, тяжелые металлы, газы и твердые частицы, являющиеся компонентами промышленного загрязнения, а также электромагнитные волны от сотовых телефонов. Реакции ОС могут активизироваться и при нагреве органов мошонки, которым для обеспечения нормального сперматогенеза необходимо поддерживать температуру 32–34 °С. Даже небольшое и непродолжительное нарушение этого режима может приводить к снижению функции, числа и подвижности сперматозоидов, однако эти реакции обратимы и при нормализации температурного режима наблюдается восстановление параметров эякулята. Поэтому особое внимание при обследовании бесплодных мужчин следует уделить сбору анамнеза о жилищных условиях, привычки посещать бани, сауны и принимать горячие ванны, а также о наличии профессиональных вредностей, условий труда и исполнительской дисциплины по отношению к требованиям техники безопасности, а также прохождения профилактических медицинских осмотров [40, 41]. При необходимости пациентам

следует рекомендовать принять меры по устранению неблагоприятных факторов и снижению последствий их влияния.

**Варикоцеле.** Варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения считают наиболее часто встречающейся причиной снижения репродуктивной функции мужчин. Тем не менее авторы клинических рекомендаций по мужскому бесплодию не считают причинно-следственную связь между варикоцеле и бесплодием доказанной, так как не все мужчины с варикоцеле бесплодны, и оперативное лечение по поводу клинически значимого варикоцеле позволяет восстановить фертильность лишь у 1 из 7 мужчин с олигозооспермией [42]. Несколько исследовательских групп пришли к выводу о том, что это снижение фертильности при варикоцеле связано с реакциями ОС на фоне увеличения числа сперматозоидов с аномальной конденсацией хроматина. Гиперпродукция АФК может вызывать повреждение гемато-тестикулярного барьера у пациентов с варикоцеле и приводить к формированию препятствующих свободному продвижению сперматозоидов в женских половых путях антиспермальных антител [43, 44]. Клинические примеры успешного применения антиоксидантной терапии с целью повышения вероятности наступления беременности от мужчин с варикоцеле как после оперативного лечения, так и без хирургической коррекции открывает перспективы для продолжения исследований в этом направлении и формулирования клинических рекомендаций [45].

**Инфекционно-воспалительные заболевания мужских половых органов.** Как лейкоциты, так и инфекции, поражающие органы мочеполовой системы могут быть источниками АФК, способствующими снижению репродуктивной функции мужчин. В связи с этим, если при обследовании мужчины по поводу бесплодия в эякуляте обнаруживают увеличение содержания круглых клеток, целесообразно проведение углубленного исследования – оценки содержания лейкоцитов в сперме. При превышении порогового значения этого показателя рекомендуют выполнять микробиологическое (культуральное) исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, а также молекулярно-биологическое исследование спермы для выявления хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекций. Лечение по поводу выявленных инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет добиться нормализации окислительно-восстановительного баланса в сперме, снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и повысить вероятность зачатия как естественным путем, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий [46, 47].

**Ожирение.** Избыточную продукцию АФК и нарушение гормональной регуляции считают основными патогенетическими механизмами снижения репродуктивной функции у мужчин, страдающих ожирением. Избыток жировой ткани также может вызывать активацию системных воспалительных реакций, препятство-

вать копулятивной активности и приводить к нарушению терморегуляции и нагреву органов мошонки, способствующим увеличению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов и снижению вероятности зачатия. В связи с этим, а также принимая во внимание широкую распространенность ожирения среди населения, при консультировании мужчин по поводу бесплодия в обязательном порядке необходимо проводить объективное обследование и измерения, позволяющие выявить избыток жировой ткани (рост, индекс массы тела, окружность талии и др.), и при наличии показаний направлять пациентов на соответствующее лечение к профильным специалистам. Негативное влияние ожирения на фертильность мужчин обратимо, при соблюдении рекомендаций и нормализации массы тела показатели спермограмм улучшаются, а также снижается доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК [48, 49].

Многообразие факторов, способствующих усилению реакций ОС в организме, противостоит антиоксидантная система, ее эндогенные (ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и экзогенные (поступающие с пищей витамины А, С, Е, бета-каротин, селен, цинк и др.) элементы обеспечивают стабильную работу органов и систем, включая мужскую половую систему. Витамин А и бета-каротин участвуют в регуляции функции клеток Сертоли и Лейдига, обеспечивают пролиферацию сперматогенного эпителия и акросомальные реакции сперматозоидов. Витамин С необходим для снижения доли функционально несовершенных, неподвижных и аномальных сперматозоидов, его содержание коррелирует со степенью фрагментации содержащихся в них молекул ДНК. Витамин Е входит в состав клеточных мембран и препятствует их окислительному повреждению, взаимодействуя со свободными радикалами и перекисями жирных кислот. Он также необходим для обеспечения реакций с атомом селена с целью активации эндогенной ферментативной антиоксидантной защиты и стабилизации митохондриальных мембран. Селен также играет важную роль в регуляции секреции тестостерона яичками и обеспечивает реакции капацитации. Цинк важен для поддержания нормального функционирования яичек, придатков яичек и предстательной железы, он входит в состав молекул-регуляторов клеточного цикла и сперматогенеза, участвует в обеспечении акросомальных реакций. Недостаток содержания любого из компонентов антиоксидантной системы может привести к сбою в регуляции и смещению баланса в сторону окисления, приводящего к повреждению мембран сперматозоидов, молекул ДНК и снижению способности к зачатию [50–52].

В последние годы исследователям удалось обнаружить, что употребление содержащих антиоксиданты препаратов позволяет восстановить фертильность мужчинам со сниженной вследствие влияния ОС репродуктивной функцией, такое лечение также может быть рекомендовано с целью прекоцепционной подготовки к протоколу ВРТ [53]. Продолжаются исследования, нацеленные на поиск оптимальных дозировок и режимов

применения препаратов и биологических добавок к пище, обладающих антиоксидантными эффектами и способствующих восстановлению сниженного на фоне гиперпродукции АФК репродуктивного потенциала. Особый интерес вызывают работы по изучению влияния на показатели эякулята комплексов витаминов и микроэлементов с применением персонализированного подхода – у мужчин с клиническими признаками, указывающими на высокую вероятность ОС: при идиопатическом бесплодии, бесплодии на фоне простатита, при подтвержденном инфекционно-воспалительном процессе. Эти исследования были проведены в России и продемонстрировали эффективность назначения Селцинк Плюс – комплекса микроэлементов и витаминов, позволяющего устранить в организме мужчины недостаток цинка, селена, витаминов С, Е и бета-каротина, необходимых для обеспечения работы репродуктивной системы. Так, согласно результатам исследования, проведенного А.И. Неймарком и И.И. Клепиковой, у пациентов с идиопатическим бесплодием прием комплекса Селцинк Плюс по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 мес способствовал увеличению числа, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов на 59%, 39% и 24% соответственно [54]. Назначение приема Селцинк Плюс по 2 таблетки один раз в день бесплодным мужчинам с хроническим простатитом в исследовании А.В. Сивкова и соавт. через 3 мес также привело к достоверному увеличению объема эякулята, концентрации, общей подвижности и числа нормальных форм сперматозоидов [55]. Е.В. Кульчавеня и А.В. Осадчий исследовали прием комплекса Селцинк Плюс пациентами с туберкулезом предстательной железы, при этом оказалось, что комплекс способствовал сохранению ключевых параметров эякулята – числа, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов при проведении противотуберкулезного лечения [56]. В Международном центре репродуктивной медицины мы рекомен-

дуем прием комплекса Селцинк Плюс по 2 таблетки 1 раз в день мужчинам, состоящим в бесплодном браке, и с целью прекоцепционной подготовки при выявлении клинических или лабораторных признаков, указывающих на вероятность снижения репродуктивной функции вследствие ОС. Так же, как и авторы опубликованных работ, мы не сталкивались в ходе применения комплекса Селцинк Плюс с побочными эффектами и нежелательными явлениями.

В заключение следует отметить, что достигнутый в последние годы прогресс в понимании патогенетических механизмов ОС, вызывающих снижение репродуктивной функции мужчин, позволил сделать вывод о ее тесной связи с многочисленными факторами образа жизни, окружающей среды и общего состояния здоровья организма, что позволяет объяснить широкое распространение этой проблемы и глобальные негативные тенденции снижения числа сперматозоидов в сперме. В то же время появление в арсенале специалистов эффективных инструментов для своевременной диагностики и коррекции этих нарушений, в том числе и препаратами с антиоксидантными свойствами, позволяет рассчитывать на успешное преодоление проблемы бесплодия. Несмотря на необходимость продолжения исследований для выявления оптимальных режимов применения антиоксидантов, сегодняшняя актуальность проблемы мужского бесплодия, вызванного ОС, указывает на важность информирования врачей первичного звена и специалистов по репродуктивной медицине о целесообразности внедрения персонализированного подхода к применению антиоксидантов с доказанной эффективностью, включая Селцинк Плюс, для улучшения характеристик эякулята и повышения вероятности зачатия.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. *Infertility prevalence estimates, 1990–2021.* Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update* 2023; 29 (2): 157–76. DOI: 10.1093/humupd/dmac035. PMID: 36377604.
3. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
4. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* 6th ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
5. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia* 2021; 53 (1): e13861. DOI: 10.1111/and.13861. PMID: 33125742.
6. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Структура нарушений качества спермы у мужчин из бесплодных пар и алгоритм ведения таких пациентов в специализированных учреждениях третьего уровня. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 159–167. DOI: 10.18565/aig.2020.11.159-167
7. [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. *Struktura narusheniy kachestva spermy u muzhchin iz besplodnykh par i algoritm vedeniya takih pacientov v specializirovannykh uchrezhdeniyah tret'ego urovnya. Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 11: 159–167. DOI: 10.18565/aig.2020.11.159-167 (in Russian).]
8. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health* 2019; 37 (3): 296–312.
9. Agarwal A, Allamaneni SS, Said TM. Chemiluminescence technique for measuring reactive oxygen species. *Reprod Biomed Online* 2004; 9 (4): 466–8. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61284-9. PMID: 15511350.
10. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczner J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013; 66 (1): 60–7. DOI: 10.5173/cej.2013.01.art19
11. Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian J Exp Biol* 2010; 48 (5): 425–35. PMID: 20795359
12. Vessey W, Perez-Miranda A, Macfarquhar R et al. Reactive oxygen species in human semen: validation and qualification of a chemiluminescence assay. *Fertil Steril* 2014; 102 (6): 1576–83.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.009
13. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33 (5): 627–35. DOI: 10.1007/s10815-016-0677-5

13. Gomes E, Irvine D, Aitken R. Evaluation of a spectrophotometric assay for the measurement of malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals in human spermatozoa: Relationships with semen quality and sperm function. *Int J Androl sL* 1998; 21: 81–94. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1998.00106.x
14. Cambi M, Tamburrino L, Marchiani S et al. Development of a specific method to evaluate 8-hydroxy, 2-deoxyguanosine in sperm nuclei: relationship with semen quality in a cohort of 94 subjects. *Reproduction* 2013; 145 (3): 227–35. DOI: 10.1530/REP-12-0404
15. Henkel R, Morris A, Vogiatzi P et al. Predictive value of seminal oxidation-reduction potential analysis for reproductive outcomes of ICSI. *Reprod Biomed Online* 2022; 45 (5): 1007–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.05.010
16. Niu J, Chang Q, Xu J et al. Relationship of the levels of reactive oxygen species in the fertilization medium with the outcome of in vitro fertilization following brief incubation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1133566. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133566. PMID: 36950698; PMCID: PMC10025477.
17. Degirmenci Y, Demirdag E, Guler I et al. Impact of the sexual abstinence period on the production of seminal reactive oxygen species in patients undergoing intrauterine insemination: A randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46 (7): 1133–9. DOI: 10.1111/jog.14308
18. Sokol P, Drakopoulos P, Polyzos NP. The Effect of Ejaculatory Abstinence Interval on Sperm Parameters and Clinical Outcome of ART. A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med* 2021; 21; 10 (15): 3213. DOI: 10.3390/jcm10153213. PMID: 34361997
19. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* 2016; 70 (4): 635–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.010. PMID: 27113031.
20. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002; 78: 491–9.
21. Dietrich M, Block G, Norkus EP et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase  $\gamma$ -tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 160–6.
22. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93 (1): 89–95. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073. PMID: 18973890.
23. Tummer H, Haberman H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002; 16 (6): 1554–9
24. Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 19 (1): 328. DOI: 10.3390/ijerph19010328. PMID: 35010587; PMCID: PMC8751073.
25. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017; 34 (1): 38–47. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012
26. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Andrologia* 2021; 53 (1): e13595. DOI: 10.1111/and.1359
27. Rao W, Li Y, Li N et al. The association between caffeine and alcohol consumption and IVF/ICSI outcomes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101 (12): 1351–63. DOI: 10.1111/aogs.14464
28. Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD et al. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (1): 136–42. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820090e1. PMID: 21173655; PMCID: PMC4487775.
29. Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I et al. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online* 2010; 20 (3): 324–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.12.003. PMID: 20117050.
30. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Markers of Male Reproduction in Healthy Human Subjects: A Randomized Controlled Trial. *J Strength*

- Cond Res 2019; 33 (4): 1130–45. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002389
31. Rosety MÁ, Díaz AJ, Rosety JM et al. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutr Hosp* 2017; 34 (3): 603–7. DOI: 10.20960/nh.549. PMID: 28627195
  32. Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Villafaina S, Calle-Guisado V. The Role of Exercise to Reduce the Impact of Diabetes in the Seminal Quality: A Systematic Review *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (2): 159. DOI: 10.3390/medicina57020159. PMID: 33578871; PMCID: PMC7916555.
  33. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod* 2014; 29 (11): 2575–82. DOI: 10.1093/humrep/deu212. PMID: 25164027; PMCID: PMC4191451.
  34. Minas A, Fernandes ACC, Maciel Júnior VL et al. Influence of physical activity on male fertility. *Andrologia* 2022; 54 (7): e14433. DOI: 10.1111/and.14433. PMID: 35415898.
  35. Zhao F, Hong X, Wang W et al. Effects of physical activity and sleep duration on fertility: A systematic review and meta-analysis based on prospective cohort studies. *Front Public Health* 2022; 10: 1029469. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1029469
  36. Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *J Nutr Biochem* 2007; 18 (6): 357–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.005. PMID: 17156994.
  37. Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K et al. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 10173. DOI: 10.1038/s41598-021-89700-8. PMID: 33986414; PMCID: PMC8119461.
  38. Eskiocak S, Gozen AS, Kilic AS, Molla S. Association between mental stress & some antioxidant enzymes of seminal plasma. *Indian J Med Res* 2005; 122 (6): 491–6. PMID: 16517999.
  39. Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ et al. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl* 1997; 18 (2): 194–202. PMID: 9154514.
  40. Kleshchev M, Osadchuk A, Osadchuk L. Impaired semen quality, an increase of sperm morphological defects and DNA fragmentation associated with environmental pollution in urban population of young men from Western Siberia, Russia. *PLoS One* 2021; 16 (10): e0258900. DOI: 10.1371/journal.pone.0258900. PMID: 34679097; PMCID: PMC8535459.
  41. Schrader SM, Marlow KL. Assessing the reproductive health of men with occupational exposures. *Asian J Androl* 2014; 16 (1): 23–30. DOI: 10.4103/1008-682X.122352
  42. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2) [Muzhskoe besplodie. Klinicheskie rekomendacii. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2) (in Russian).]
  43. Meucci E, Milardi D, Mordente A et al. Total antioxidant capacity in patients with varicoceles. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl. 3): 1577–83. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00404-7. PMID: 12801563.
  44. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 12 (5): 630–3. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61190-x. PMID: 16790111.
  45. Крупин В.Н., Нашивочникова Н.А., Уездный М.Н. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия у пациентов с варикоцеле. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (4): 294–304. DOI: 10.17816/uoved87550 [Krupin V.N., Nashivochnikova N.A., Uezdnyj M.N. Antioksidantnaya terapiya muzhskogo besplodiya u pacientov s varikocele. *Urologicheskie vedomosti*. 2021; 11 (4): 294–304. DOI: 10.17816/uoved87550 (in Russian).]
  46. Ochsendorf FR. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. *Hum Reprod Update* 1999; 5 (5): 399–420. DOI: 10.1093/humupd/5.5.399. PMID: 10582780.
  47. Jung JH, Kim MH, Kim J et al. Treatment of leukocytospermia in male infertility: a systematic review. *World J Mens Health* 2016; 34: 165–72. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.3.165
  48. Корнеев И.А., Мацуева И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (2): 153–62. DOI: 10.17816/uoved61509 [Korneev I.A., Macueva I.A. Muzhskoe besplodie, metabolicheskij sindrom i ozhirenie. *Urologicheskie vedomosti*. 2021; 11 (2): 153–62. DOI: 10.17816/uoved61509 (in Russian).]
  49. Mir J, Franken D, Andrabi SW et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia* 2018; 1. DOI: 10.1111/and.12957
  50. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4650182. DOI: 10.1155/2017/4650182
  51. Zhou X, Shi H, Zhu S et al. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54 (8): 1793–805. DOI: 10.1007/s11255-022-03237-x. PMID: 35604582.
  52. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczzer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013; 66 (1): 60–7. DOI: 10.5173/cej.2013.01.art19
  53. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Review* 2022; 5: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5.
  54. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата Селцинк Плюс у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 4: 77–80. [Nejmark A.I., Klepikova I.I. Primenenie preparata Selcink plus u muzhchin s narusheniem fert'ilnosti. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 4: 77–80 (in Russian).]
  55. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Selcink Plus u pacientov s hronicheskim neinfekcionnym prostatitom i narusheniyami fert'ilnosti. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9 (in Russian).]
  56. Кульчавеня Е.В., Осадчий А.В. Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк Плюс у больных туберкулезом предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 22–26. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.7.22-26 [Kul'chavenya E.V., Osadchij A.V. Effektivnost' spermatoprotektivnoj terapii na osnove Selcink Plus u bol'nyh tuberkulezom predstate'noj zhelezy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 22–26. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.7.22-26 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Корнеев Игорь Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. урологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»; медицинский директор, АО «Международный центр репродуктивной медицины». E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017  
**Igor A. Korneyev** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; International Center for Reproductive Medicine. E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017

Поступила в редакцию / Received: 04.06.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised: 05.06.2023  
 Принята к публикации / Accepted: 15.06.2023



# Хронический простатит и мужское бесплодие

Л.Е. Белый

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия  
lbely@yandex.ru

## Аннотация

Одним из факторов, которые могут привести к развитию мужского бесплодия, является инфекция мочеполовых путей. Инфекционно-воспалительный процесс, затрагивающий мужскую половую систему, может стать причиной различных нарушений репродуктивной функции: расстройства гаметогенеза в яичках, нарушений дозревания сперматозоидов в придатках яичек и пассажа сперматозоидов по семявыносящим путям, а также снижения некоторых параметров эякулята вследствие воспалительной дисфункции добавочных мужских половых желез. Простатит является одним из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний у молодых мужчин. Простатит составляет 25% всех обращений за медицинской помощью к урологу, а от симптомов простатита страдают от 2 до 10% мужчин. Заболевание является полиэтиологическим, и в качестве основных причин его развития сегодня упоминают инфекцию, иммунологические реакции, уретро-простатический рефлюкс мочи, психоэмоциональный стресс. Очевидно, что патологический процесс со сложными патогенетическими механизмами, затрагивающий предстательную железу, может оказать негативное влияние на мужскую фертильность. В данном обзоре рассмотрены ключевые механизмы развития мужской инфертильности при хроническом простатите.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, спермограмма, хронический простатит, лейкоцитоспермия, мужской фактор, инфекция добавочных мужских половых желез.

**Для цитирования:** Белый Л.Е. Хронический простатит и мужское бесплодие. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 91–95. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00261

## Chronic prostatitis and male infertility

Lev E. Belyi

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia  
lbely@yandex.ru

## Abstract

One of the factors that can lead to the development of male infertility is an infection of the genitourinary tract. An infectious and inflammatory process affecting the male reproductive system can cause various disorders of reproductive function: a disorder of gametogenesis in the testicles, disorders of sperm maturation in the epididymis, and passage of sperm along the vas deferens, as well as a decrease in some parameters of the ejaculate due to inflammatory dysfunction of the male accessory glands. Prostatitis is one of the most common urological diseases in young men. Prostatitis accounts for 25% of all requests for medical help to a urologist, and from 2 to 10% of men suffer from prostatitis symptoms. The disease is polyethological, and infection, immunological reactions, urethro-prostatic reflux of urine, psychoemotional stress are mentioned as the main causes of its development today. It is obvious that a pathological process with complex pathogenetic mechanisms affecting the prostate gland can have a negative impact on male fertility. This review examines the key mechanisms of the development of male infertility in chronic prostatitis.

**Key words:** male infertility, spermogram, chronic prostatitis, leukocytospermia, male factor, male accessory gland infection.

**For citation:** Belyi L.E. Chronic prostatitis and male infertility. Clinical review for general practice. 2022; 3: 91–95. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00261

## Введение

Специалисты в области репродукции из года в год приводят все более неутешительные данные, касающиеся растущего количества бесплодных пар. По мнению R. Cannarella и соавт. [1], объяснение этому заключается в следующем: средний возраст женщины, планирующей беременность, становится все больше, а качество спермы в мужской популяции неумолимо ухудшается. За последние 40 лет концентрация сперматозоидов и общее количество сперматозоидов в эякуляте сократились вдвое [2]. В условиях такого тренда существует острая потребность в создании новых, отвечающих времени диагностических алгоритмов мужского бесплодия, а для их построения необходимы новые научные знания, касающиеся этиологии и патогенеза мужской инфертильности. Это представляет определенные сложности, поскольку мужское бесплодие чаще всего не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой лишь отдельный симп-

том различных патологических состояний и заболеваний [3].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают, что мужская фертильность может быть нарушена вследствие: врожденных аномалий или приобретенных дефектов мочеполовой системы; злокачественных новообразований; инфекции мочеполовых путей; повышенной температуры мошонки (например, как следствие варикоцеле); эндокринных нарушений; генетических отклонений; иммунологических факторов [4]. Современная цивилизация характеризуется негативной модификацией образа жизни среднестатистического молодого мужчины, часто приводящей к гиподинамии, избыточной массе тела, гипогонадизму, что в итоге становится причиной мужской инфертильности. Кроме этого, в эпоху растущей антибиотикорезистентности в качестве этиологического фактора мужского бесплодия все чаще выступает инфекция. Инфекционно-опосредованные нарушения репродуктивной



функции определяются уровнем поражения мужской половой системы. Негативному влиянию могут подвергнуться секреция сперматозоидов в яичках, созревание гамет в придатках яичек и их дальнейший пассаж по семявыносящим путям, капацитация и жизнеспособность сперматозоидов в простатовезикулярном комплексе [5].

### «Простатит» и «инфекция добавочных мужских половых желез»: терминологическая коллизия?

Простатит является одним из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний у молодых мужчин. По данным F. Khan и соавт. [6], простатит составляет 25% всех обращений за медицинской помощью к урологу, а от симптомов простатита страдают от 2 до 10% мужчин [7]. Заболевание является полиэтиологическим, и в качестве основных причин сегодня упоминают инфекцию, иммунологические реакции, уретропростатический рефлюкс мочи, психоэмоциональный стресс [8]. Это подтверждает концепцию, согласно которой под термином «хронический простатит» следует понимать целую группу болезней, отличающихся как по этиологии, так и патогенезу. Более 20 лет в клинической практике используется классификация простатита, разработанная National Institutes of Health (NIH) в 1995 г. Согласно данной классификации, традиционно выделяют следующие четыре категории простатита: I – острый бактериальный простатит; II – хронический бактериальный простатит; III – хронический простатит/синдром хронической тазовой боли; IV – бессимптомный воспалительный простатит [9]. По данным X. Nu [10], среди этих четырех типов хронический бактериальный простатит, по сути представляющий собой рецидивирующую инфекцию предстательной железы (ПЖ), составляет от 5 до 10% всех симптоматических случаев. Наряду с наличием характерных и специфических жалоб и обнаружением инфекции для постановки диагноза хронического простатита II категории необходимо обнаружение повышенного количества лейкоцитов в секрете ПЖ и/или моче, полученной после массажа ПЖ. Ю.Я. Кузнецкий указывает, что верхняя граница нормы, по данным различных исследований, варьирует от 2 до 20 лейкоцитов в большом поле зрения, однако общепринятой верхней границей нормы является обнаружение не более 10 лейкоцитов в поле зрения микроскопа [11].

Сложным вопросом, изучаемым на протяжении последних десятилетий, является влияние хронического воспаления в ПЖ на фертильность. Нельзя не согласиться с мнением A. Calogero и соавт. [12], который указывает, что классификация простатита NIH (1995 г.) не рассматривает спермограмму в качестве значимого инструмента диагностики простатита как нозологической единицы. Более того, нужно признать, что данная классификация стала базисом для системной недооценки распространенности патоспермии, ее тяжести и специфики у пациентов с простатитом. Индекс симптомов хронического простатита (NIH CPSI) – стандартизиро-

Таблица 1. Клинические критерии, адаптированные для диагностики MAGI [16]

Олиго-, астено- и/или тератоозооспермия, ассоциированная со следующим:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Один фактор А + один фактор В</li> <li>• Один фактор А + один фактор С</li> <li>• Один фактор В + один фактор С</li> <li>• Два фактора С</li> </ul>	
Фактор	Описание
А	В анамнезе: положительный результат на инфекцию мочевыводящих путей, эпидидимит и/или заболевания, передающиеся половым путем
	Физикальные признаки: утолщение или болезненность придатка яичка, болезненность при пальпации семявыносящего протока и/или ненормальные результаты пальцевого ректального исследования
В	Секрет ПЖ: отклонения в микроскопической картине секрета ПЖ или в моче, полученной после массажа ПЖ
С	Эякулят: концентрация лейкоцитов >1 млн/мл, значительный рост патогенных бактерий, аномальный внешний вид, повышенная вязкость, повышенный рН и/или патологические изменения в биохимических параметрах семенной плазмы

ванный опросник, созданный NIH, состоит из доменов «Боль или дискомфорт», «Мочеиспускание», «Влияние симптомов на вашу жизнь», «Качество жизни» и не учитывает наличие сексуальной дисфункции или репродуктивных проблем [13].

Обсуждая роль хронического простатита как этиопатогенетического фактора мужской инфертильности нельзя не коснуться дефиниции «инфекция добавочных мужских половых желез» (male accessory gland infection/inflammation – MAGI). Для постановки диагноза MAGI в 1993 г. экспертами ВОЗ предложены диагностические критерии, обнаружение комбинаторных сочетаний которых позволяет говорить о наличии инфекционно-воспалительного процесса в мужской половой системе у пациента с патоспермией. Клинические критерии, используемые для диагностики MAGI, представлены в табл. 1. Важным обстоятельством является тот факт, что предложенный ВОЗ диагностический алгоритм в отличие от классификации простатита NIH (1995 г.) рассматривает отклонения в спермограмме как ключевую предпосылку для поиска диагностических критериев и постановки диагноза MAGI.

Симптомы MAGI очевидны. Это расстройства мочеиспускания (ноктурия, поллакиурия, ослабление струи мочи и появление чувства неполного опорожнения мочевого пузыря). Это хроническая боль или дискомфорт в мошонке, половом члене, паховой, надлонной областях и промежности. Кроме этого, мужчин с MAGI беспокоят сексуальные дисфункции: нарушение эрекции, преждевременная эякуляция и снижение либидо, которые, по данным S. La Vignera и соавт. [14], имеют место в 1/2 случаев. Примечательно, что в мужской популяции частота встречаемости MAGI колеблется в диапазоне от 5 до 30% [15]. Такой диапазон, отличающийся своими широкими границами от того же хронического

простатита, связан с клинической вариабельностью. Как видно из табл. 1, диагноз MAGI может быть установлен мужчине с олиго-, астено-, и/или тератозооспермией, сочетающейся с двумя факторами С (например, лейкоцитоспермией и повышенной вязкостью эякулята) [15]. Иными словами, можно говорить о возможности фактически бессимптомного течения MAGI. Несомненно, что достаточно часто такие латентные варианты течения диагностируются лишь в той ситуации, когда мужчина столкнется с репродуктивными проблемами.

Обсуждая хронический простатит и MAGI, мы сталкиваемся с терминологической коллизией, когда типовые патологические процессы (воспаление, расстройство кровообращения и др.), протекающие в ПЖ, семенных пузырьках и других органах мужской репродуктивной системы, рассматриваются с разных методологических позиций. Собственно, поэтому лейкоцитоспермия, оксидативный стресс, вискозипатия эякулята могут сопровождать хронический простатит, определяя его патогенетическую роль в развитии мужской infertility.

### Лейкоцитоспермия

Лейкоциты составляют значительную долю клеток, обнаруживаемых в сперме и не имеющих непосредственного отношения к сперматогенезу как у фертильных, так и у бесплодных мужчин [17]. Половину из них составляют полиморфноядерные гранулоциты, источником происхождения которых являются ПЖ и семенные пузырьки [18, 19].

Насколько влияет лейкоцитоспермия на ключевые параметры спермограммы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом? Согласно общепринятому мнению, лейкоцитоспермия, определяемая как наличие более 1 млн лейкоцитов в 1 мл спермы, фактически является индикатором инфекции и воспаления в мужской репродуктивной системе. По мнению В. Vachir и соавт. [20], эта связь остается спорной, так как многочисленные исследования не обнаружили связи между лейкоцитоспермией и подтвержденной инфекцией. Одновременно с этим есть более веские доводы в пользу того, что наличие лейкоцитоспермии является отрицательным прогностическим фактором для фертильного потенциала мужчины [21]. Лейкоцитоспермия часто связана с ухудшением ключевых качественных и количественных параметров сперматозоидов, таких как морфология, подвижность и количество сперматозоидов [23]. Есть данные, что лейкоцитоспермия присутствует у 30% мужчин с бесплодием [24].

Лейкоциты участвуют в организации воспалительного ответа посредством синтеза цитокинов и других провоспалительных медиаторов: оксида азота, простагландинов и хемокинов [24, 25].

Одна из целей данного воспалительного ответа заключается в попытке элиминации патогенов. W. Eggert-Kruse и соавт. (2001 г.) изучали концентрации интерлейкинов – ИЛ-8 и ИЛ-6 в образцах семенной плазмы

у 137 случайно отобранных субфертильных мужчин без клинических признаков инфекции репродуктивной системы. Было установлено, что концентрация ИЛ-8 была обратно пропорциональна общему количеству подвижных сперматозоидов. Кроме этого, обнаружена корреляция концентрации ИЛ-8 с количеством лейкоцитов в эякуляте ( $p < 0,0001$ ). Концентрация ИЛ-6 была намного ниже, но значительно коррелировала с ИЛ-8 ( $p < 0,0001$ ). Важно, что концентрации обоих ИЛ в семенной плазме коррелировали с концентрацией ключевого компонента системы комплемента C3, в то время как связи концентраций ИЛ с бактериальной колонизацией образцов спермы обнаружено не было [24]. В другом исследовании [25] при анализе образцов спермы мужчин, обратившихся в андрологическую клинику, было установлено, что количество лейкоцитов в сперме достоверно коррелировало с повышением уровня ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Примечательно, что одновременное присутствие бактериальных патогенов и лейкоцитов ассоциировалось с высокими уровнями ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , тогда как ИЛ-6 в большей степени был ассоциирован с лейкоцитоспермией.

Другая цель воспалительного ответа, инициируемого лейкоцитами, – создание условий для апоптоза незрелых или аномальных сперматозоидов путем их фагоцитоза и образования активных форм кислорода (АФК) [17]. Иными словами, речь идет о развитии опосредованного лейкоцитоспермией оксидативного стресса, речь о котором пойдет ниже.

Существует и альтернативное мнение о влиянии лейкоцитов простатического происхождения на качество спермы. Напомним, что семяизвержение, как физиологический процесс, состоит из двух последовательных фаз. В фазу эмиссии вследствие реализации симпатических спинальных рефлексов возникают сокращения придатка яичка, семявыносящего протока, семенных пузырьков, ПЖ, шейки мочевого пузыря и все компоненты семенной жидкости попадают в заднюю часть мочеиспускательного канала. В фазу экспульсии происходят ритмичные сокращения мышц тазового дна и расслабление сфинктера уретры, вследствие чего семенная жидкость выводится наружу из мочеиспускательного канала [26]. Поэтому высказывается мнение, что сперматозоиды контактируют с лейкоцитами простатического происхождения лишь в течение короткого временного интервала, находясь под защитой антиоксидантных систем спермы [27].

### Оксидативный стресс

Неудовлетворительное качество спермы у мужчин с лейкоцитоспермией может быть связано с развитием опосредованного лейкоцитами оксидативного стресса. Повышение концентрации лейкоцитов в семенной жидкости может привести к усиленной продукции АФК. Такая стимуляция может быть вызвана прямым межклеточным контактом или действием растворимых продуктов, выделяемыми лейкоцитами [28]. Известно,

что минимальное количество АФК необходимо для обеспечения физиологической функции сперматозоидов, включая капацитацию, гиперактивацию и акросомальную реакцию. Активация лейкоцитов приводит к образованию в 1 тыс. раз большего количества АФК, чем количество, высвобождаемое сперматозоидами [29].

АФК могут ухудшать подвижность сперматозоидов путем активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в их мембранах, изменяя целостность этих мембран и состав белков [30]. Более того, чем интенсивнее ПОЛ, тем больше накапливается альдегидов, являющихся вторичными продуктами ПОЛ. Альдегиды могут легко диффундировать через плазматическую мембрану и вызвать модификацию цитоплазматических и ядерных белков [31]. Описанные процессы приведут к дисфункции митохондрий и нарушениям энергетического метаболизма в сперматозоидах.

### Вискозипатия

Существует мнение о существовании четкой патогенетической последовательности событий: инфекция, вызывая воспаление, приводит к развитию лейкоцитоспермии, которая, в свою очередь, вызывает дисфункцию добавочных мужских половых желез и вискозипатию эякулята [32, 33]. По мнению S. Du Plessis и соавт. [34], ключевыми факторами развития вискозипатии являются инфекция, оксидативный стресс, дисфункция добавочных мужских половых желез, лейкоцитоспермия и воспаление. Сегодня эта концепция в целом принимается в среде клиницистов, занимающихся проблемой мужской инфертильности, однако нельзя упомянуть и о противоречивости научных данных. Так, например, в исследовании M. Mupuse и соавт. [35] не найдено связи между повышенной вязкостью спермы и положительными результатами микробного поиска, количеством обнаруженных видов микроорганизмов и их титром. Также не было обнаружено связи между лейкоцитоспермией, титром антиспермальных антител и наличием повышенной вязкости спермы. Авторы указывают, что повышенная вязкость не является очевидным признаком MAGI. В то же время в другом исследовании образцы спермы, в которых обнаружен рост бактериальной культуры, с большей вероятностью обладали

повышенной вязкостью по сравнению с образцами с отрицательными результатами микробного поиска [36]. Очевидные причины этого – бактериальное воспаление, лейкоцитоспермия, накопление побочных продуктов метаболизма бактерий [34].

Вискозипатия подавляет нормальное движение сперматозоидов по женскому репродуктивному тракту [37], вызывает астенозооспермию из-за развития биохимического дисбаланса семенной плазмы. Повышенная вязкость семенной жидкости требует большего количества энергии, необходимого сперматозоидам для прогрессивного движения [38]. В исследовании G. Gonzales и соавт. [37] в образцах спермы с повышенной вязкостью была снижена не только подвижность сперматозоидов, но и их жизнеспособность, а также концентрация фруктозы в семенной плазме.

### Выводы

1. Лейкоцитоспермия, оксидативный стресс, вискозипатия эякулята, присущие хроническому воспалительному (инфекционно-воспалительному) процессу в ПЖ, очевидно, стоит расценивать в качестве патогенетических факторов мужского бесплодия.

2. Одновременное существование понятия MAGI и термина «хронический простатит», под которым подразумевают целую группу болезней, отличающихся как по этиологии, так и патогенезу, затрудняет создание единых лечебно-диагностических подходов к мужчине с хроническим инфекционно-воспалительным процессом в репродуктивной системе и патоспермией.

3. Анамнестическое указание на наличие простатических симптомов в прошлом заставляет обсуждать целесообразность комплексного обследования мужчины с репродуктивными планами, в рамках которого спермограмма должна быть главной предпосылкой для поиска диагностических критериев и постановки диагноза MAGI. Вместе с тем отсутствие в анамнезе хронического простатита не исключает возможности наличия астено, олиго и/или тератозооспермии на фоне бессимптомного течения MAGI.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Cannarella R, Calogero AE. Male infertility: from etiology to management. *Minerva Endocrinol (Torino)* 2022; 47 (1): 1–3.
2. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 646–59.
3. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы. Клиническая лекция. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 65–9. [Vinnik Yu.Yu., Borisov V.V. Muzhskoe bessplodie: sovremennoe sostoyanie problemy. *Klinicheskaya lekcija. Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 65–9. (in Russian).]
4. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
5. Коршунов М.Н. Инфекции и мужская фертильность. Бесплодный брак. Методическое пособие для акушеров-гинекологов, репродуктологов, урологов и врачей смежных специальностей. 2021. [https://fertility-today.ru/metodicheskoe-posobie/Metod\\_A4\\_Resolution.pdf](https://fertility-today.ru/metodicheskoe-posobie/Metod_A4_Resolution.pdf) [Korshunov M.N. Infekcii i muzhskaya ferti'lnost'. *Besplodnyj brak. Metodicheskoe posobie dlya akusherov-ginekologov, reproduktologov, urologov i vrachej svezhnyh special'nostej*. 2021. [https://fertility-today.ru/metodicheskoe-posobie/Metod\\_A4\\_Resolution.pdf](https://fertility-today.ru/metodicheskoe-posobie/Metod_A4_Resolution.pdf) (in Russian).]
6. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother*. 2017; 94: 1064–76.
7. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu Rev Med* 2006; 57: 195–206.

8. Ejike CE, Ezeanyika LU. Prevalence of chronic prostatitis symptoms in a randomly surveyed adult population of urban-community-dwelling Nigerian males. *Int J Urol* 2008; 15 (4): 340–3.
9. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282 (3): 236–7.
10. Hu XY, Xu YM, Qiao Y et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that induce the release of apoptotic protein Omi/HtrA2 from spermatozoa. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10 (1): 104–8.
11. Кузнецкий Ю.Я. Критический взгляд на проблему диагностики хронического простатита. *Андрология и генитальная хирургия*. 2005; 6 (2): 6–11. [Kuzneckij Yu.Ya. Kriticheskiy vzglyad na problemu diagnostiki hronicheskogo prostatita. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2005; 6 (2): 6–11 (in Russian).]
12. Calogero AE, Duca Y, Condorelli RA et al. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy. *Andrology* 2017; 5 (6): 1064–72.
13. Litwin M, McNaughton-Collins M, Fowler FJ. The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. *J Urol* 1999; 162: 369–75.
14. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E et al. High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections. *Andrologia* 2012; 44 (Suppl. 1): 438–46.
15. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 2011; 34: 330–47.
16. Rowe PJ et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, 1993.
17. Henkel R, Offor U, Fisher D. The role of infections and leukocytes in male infertility. *Andrologia* 2021; 53: e13743.
18. Johansson E, Campana A, Luthi R et al. Evaluation of 'round cells' in semen analysis: a comparative study. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 404–12.
19. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995; 63: 1143–57.
20. Bachir BG, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility. *Urol Clin North Am* 2014; 41: 67–81.
21. Shy KK, Stenchever MA, Muller CH. Sperm penetration assay and subsequent pregnancy: a prospective study of 74 infertile men. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 685–90.
22. Domes T, Lo KC, Grober ED et al. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril* 2012; 97: 1050–5.
23. Gambera L, Serafini F, Morgante G et al. Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukocytospermia. *Hum Reprod* 2007; 22: 1047–51.
24. Eggert-Kruse W, Boit R, Rohr G et al. Relationship of seminal plasma interleukin (IL) -8 and IL-6 with semen quality. *Hum Reprod* 2001; 16 (3): 517–28.
25. Martínez-Prado E, Camejo Bermúdez MI. Expression of IL-6, IL-8, TNF-alpha, IL-10, HSP-60, anti-HSP-60 antibodies, and anti-sperm antibodies, in semen of men with leukocytes and/or bacteria. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (3): 233–43.
26. Ignjatović I. Fiziološki mehanizmi penilne erekcije i detumescencije. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E, editors. *Muška seksualna funkcija i poremećaji*. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2012; p. 23–8.
27. Божедомов В.А., Семенов А.В., Коньшев А.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. *Урология* 2015; 1: 70–8. [Bozhedomov V.A., Semenov A.V., Konyushev A.V. Reprodukтивnaya funkciya muzhchin pri hronicheskom prostatite: kliniko-anamnesticheskie i mikrobiologicheskie aspekty. *Urologiya* 2015; 1: 70–8 (in Russian).]
28. Saleh RA, Agarwal A, Kandirali E et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril* 2002; 78 (6): 1215–24.
29. Plante M, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril* 1994; 62 (2): 387–93.
30. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J et al. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995; 10: 2061–71.
31. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 6–20.
32. Elia J, Delfino M, Imbrogno N, et al. Human semen hyperviscosity: prevalence, pathogenesis and therapeutic aspects. *Asian J Androl* 2009; 11: 609–15.
33. Flint M, du Plessis SS, Menkveld R. Revisiting the assessment of semen viscosity and its relationship to leukocytospermia. *Andrologia* 2014; 46: 837–41.
34. Du Plessis SS, Gokul S, Agarwal A. Semen hyperviscosity: causes, consequences, and cures. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5 (1): 224–31.
35. Munuce MJ, Bregni C, Carizza C et al. Mendeluk: Semen culture, leukocytospermia, and the presence of sperm antibodies in seminal hyperviscosity. *Arch Androl* 1999; 42: 21–8.
36. Gopalkrishnan K, Hinduja IN, Latha P et al. Mehta: Role of microbial study in selection of subjects for in vitro fertilization & embryo transfer (IVF-ET). *Indian J Med Res* 1988; 88: 141–5.
37. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. *Arch Androl* 1993; 30 (1): 63–8.
38. Emami N, Scorilas A, Soosaipillai A et al. Association between kallikrein-related peptidases (KLKs) and macroscopic indicators of semen analysis: their relation to sperm motility. *Biol Chem* 2009; 390 (9): 921–9.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Белый Лев Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ

**Lev E. Belyi** – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received: 10.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 22.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.04.2023



# Склеродермоформная базалиома кожи у пожилой женщины

Л.И. Глебова✉, Е.В. Задионченко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉z777kat@inbox.ru

## Аннотация

Наиболее часто выявляемой немеланцитарной опухолью кожи у человека является «базальноклеточная карцинома» или базалиома. Выделяют множество клинических разновидностей этой опухоли, ряд из которых встречаются достаточно редко. Вниманию специалистов приводится клиническое наблюдение пожилой женщины, наблюдавшейся амбулаторно у дерматолога с редкой формой базально-клеточного рака кожи спины. Особый интерес представляет собой длительный анамнез заболевания около 15 лет, наличие рубцовоподобного крупного очага поражения на спине более 11 см в диаметре, отсутствие лимфоаденопатии и потери массы тела, при гистологически подтвержденной склеродемоподобной базалиоме кожи.

**Ключевые слова:** опухоль кожи, базалиома, базально-клеточный рак кожи, склеродермоформная карцинома, панч-биопсия, фотодинамическая терапия.

**Для цитирования:** Глебова Л.И., Задионченко Е.В. Склеродермоформная базалиома кожи у пожилой пациентки. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 96–99. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

## Sclerodermiform basal cell carcinoma in an elderly woman

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉z777kat@inbox.ru

## Abstract

The most commonly detected non-melanocytic skin tumor in humans is "basal cell carcinoma". There are many clinical varieties of this tumor, some of which are quite rare. The attention of specialists is brought to the attention of a clinical observation of an elderly woman who was observed on an outpatient basis by a dermatologist with a rare form of basal cell carcinoma of the skin of the back. Of particular interest is a long history of the disease for about 15 years, the presence of a scar-like large lesion on the back of more than 11 cm in diameter, the absence of lymphadenopathy and weight loss, with a histologically confirmed sclerodema-like basalioma of the skin.

**Key words:** skin tumor, basalioma, basal cell skin cancer, sclerodermiform carcinoma, punch biopsy, photodynamic therapy

**For citation:** Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Sclerodermiform basal cell carcinoma in an elderly woman. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 96–99. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) или базалиома – самая частая злокачественная немеланомная опухоль кожи из базальных кератиноцитов или эпидермиса волосяных фолликулов. Эта опухоль характеризуется местным инфильтрирующим ростом и редким метастазированием. БКРК может иметь разнообразное морфологическое строение, но всегда содержит островки базалоидных клеток с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой [1, 2].

Не существует единой этиологии для опухолей кожи. Самым важным фактором риска БКРК является ультрафиолетовое облучение, в связи с чем чаще всего поражается кожа людей с фенотипом 1 и 2 [3].

Факторами риска являются врожденный или приобретенный иммунодефицит (трансплантация органов, длительный прием иммуносупрессоров). В некоторых случаях опухоль развивается из предопухолевых новообразований (актинический кератоз) [4].

Существует также ряд наследственных синдромов при которых возникает базалиома: это синдромы Горлина–Гольца, Базекса, Ромба и синдром одностороннего базально-клеточного невуса [5].

Синдром Горлина–Гольца – это аутосомно-доминантное заболевание, при котором выявляются множественные БКРК и характерный внешний вид больных: расширенный корень носа, складчатость ладони, кистозные изменения челюстей, пороки развития костей [6].

Синдром Базекса наследуется по доминантному пути. Характеризуется множественными опухолями, а также атрофодермией, гипертрихозом и фолликулярной атрофией [2].

Синдром Ромбо имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Клиническую картину составляют множественные БКРК, гипертрихоз, атрофодермия, трихоэпителиомы [7].

При синдроме одностороннего базально-клеточного невуса у пациента отмечается врожденное новообразование кожи с комедонами и эпидермальными кистами [8].

На БКРК приходится до 80% всех случаев немеланомных опухолей кожи. Это самая распространенная опухоль у людей. Заболеваемость сильно отличается в зависимости от широты проживания и намного выше у людей со светлым фототипом кожи (самая высокая заболеваемость в Австралии, самая низкая в Африке) [3, 4].

Рис. 1. Больная Л., 75 л. Очаг склеродермоформной базалиомы 12×12 см на коже спины.  
Fig. 1. Female patient L. aged 75. A sclerodermiform basal cell carcinoma lesion sized 12x12 cm on the skin of the back.



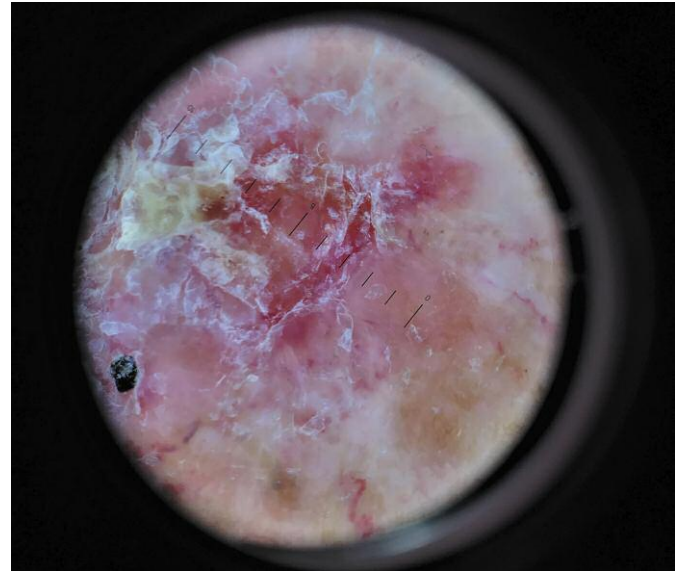
### Клинический случай

Больная Г., 75 лет, наблюдалась нами на амбулаторном дерматологическом приеме.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 16 лет (с 2006 г.), когда впервые появилось небольшое пятно розового цвета на коже левой части спины ближе к лопаточной области. Субъективные ощущения в области пятна отсутствовали, и пациентка к врачам не обращалась в течение многих лет. Только после того, как дочь пациентки заметила, что очаг на спине стал медленно увеличиваться в размерах, изменился его цвет, появилась некоторая плотность в основании, последовало обращение к врачам дерматологам и онкологам.

При осмотре на коже спины в верхней трети ниже лопатки слева имеется очаг поражения размером 12×12 см измененной кожи виде твердой инфильтрированной бляшки с желтовато-коричневой поверхностью восковидного вида и неровными границами. По периферии очага видны выраженные телеангиоэктазии и «перла-

Рис. 2. Больная Л., 75 л. Дерматоскопия очага склеродермоформной базалиомы (ветвящиеся капилляры, белесые участки атрофии, чередующиеся с сетчатой гиперпигментацией).  
Fig. 2. Female patient L. aged 75. Dermoscopic features of the sclerodermiform basal cell carcinoma lesion (the branching pattern of capillaries, whitish atrophic areas alternating with reticular hyperpigmentation).



мтуровые» папулы, как в центре, так и по краю. В верхней части очага кожа кажется немного вдавленной наподобие грубого рубца (рис. 1, 2). При пальпации – опухоль спаяна с подлежащими тканями, имеет нечеткие края. Из субъективных ощущений выявляется периодический незначительный зуд в очаге.

Были представлены результаты клинко-диагностического обследования.

Клинический анализ крови: эритроциты –  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин – 142 г/л; лейкоциты –  $12 \times 10^9/л$ ; палочко-ядерные нейтрофилы – 3%; сегментно-ядерные нейтрофилы – 72%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 2%; моноциты – 2%; тромбоциты –  $310 \times 10^9/л$ , СОЭ – 13 мм/ч.

Клинический анализ мочи: плотность – 1020; рН – 6; плоский эпителий – 0–1 в поле зрения; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; глюкоза – отрицательно; кровь – отрицательно; билирубин – отрицательно.

Биохимический анализ крови: холестерин общий – 5,12 мк/моль/л; билирубин общий – 8,43 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза – 26,43 Ед/л; креатинин – 78,80 мкмоль/л; мочевая кислота – 423,59 мкмоль/л.

Рентгенография органов грудной клетки: пневмосклероз, аортосклероз.

Электрокардиография: синусовая брадикардия, горизонтальное положение электрической оси сердца, умеренные изменения миокарда.

Обследование больной (гистологическое исследование очага на коже, дерматоскопия и консультация онколога) проводилось в центре неинвазивной диагностики кожи (Москва, ул. Селезневская, 20). Проведено ультразвуковое и дерматоскопическое исследование кожи: в зоне длительно существующего очага: в области левой лопатки имеются телеангиоэктазии, ветвя-

щиеся капилляры, белесые участки атрофии, которые чередуются с сетчатой гиперпигментацией, что соответствует критериям дерматоскопических изменений при базалиоме [7] (рис. 3).

**Консультация онколога.** Проведена диагностическая биопсия (неглубокая). Заключение: изменения соответствуют неопухоловому дерматозу. Онколог направил больную на инцизионную (панч-биопсию) на всю толщину кожи, поскольку при некоторых формах (например, при инфильтративно-склерозирующей) диагностический материал может находиться в глубоких слоях кожи. Инцизионная панч-биопсия была безопасно выполнена на амбулаторном этапе с использованием специального инструмента – иглы для панч-биопсии. Материал был направлен для проведения прижизненного патологоанатомического исследования [9].

**Результаты гистологического исследования:** в небольшом фрагменте кожи в эпидермисе обнаруживается очаговая гиперпигментация базального слоя. Определяется нарушение слоев эпидермиса с перинуклеарной вакуолизацией эпидермоцитов, слоистым поверхностным гиперкератозом. В дерме дезорганизация соединительной ткани, очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Коллагеновые пучки склерозированы, гиалинизированы и вдаются в просвет сосуда. Сально-волосные фолликулы отсутствуют. На некоторых участках биопсийного материала имеется ороговение клеток, имеющих вид роговых кист. Ороговение неполное, клетки не содержат шипов [10].

Заключение: описанные изменения могут иметь место при склеродермоподобной базалиоме.

Базалиомы инфильтративно-склерозирующего строения отличаются пролиферативной активностью и распределением по всем клеточным комплексам [11].

На основании анамнеза (давность заболевания более 13 лет), клинической картины, данных глубокой панч-биопсии, был представлен диагноз: склеродермоподобная форма базально-клеточного рака кожи.

По данным ряда ученых, склеродермоподобная базалиома – весьма редкая форма (3%) заболевания [12]. Как правило, течение базалиомы хроническое, опухоль растет медленно, редко метастазирует. Но ряд ученых указывает на агрессивное течение склеродермоподобной формы БКРК [13], однако в нашем случае, несмотря на длительность заболевания с 2006 г., метастазирования не произошло.

Лечение базалиомы проводят радикальными и консервативными методами в зависимости от характера опухоли, ее клинико-морфологических характеристик, локализации очага, размера опухоли и глубины инвазии, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний.

Нашей пациентке был предложен хирургический метод лечения в условиях стационара. От этого вида лечения больная и ее родственники отказались, так как из сопутствующих заболеваний у нее были ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II стадии, сахарный диабет 2-го типа и возраст 75 лет, а очаг был значительного размера 12×12 см.

При наличии противопоказаний к хирургическому лечению (или отказе пациента от хирургического лечения) возможно проведение лучевой терапии, низкоинтенсивного стимулирующего лазерного излучения и высокоэнергетического – повреждающего излучения [14]. В настоящее время в лечении БКРК широкое применение получила фотодинамическая терапия (ФДТ). Нашей пациентке был предложен комбинированный терапевтический подход в виде фотодинамической терапии и местного применения 5% крема имихимод, 1 раз в сутки ежедневно курсом на 6 нед.

Для ФДТ планируется использовать источник лазерного излучения с длиной волны 630±2 нм. Доза лазерного облучения составляет 300–350 Дж/см<sup>2</sup> в объеме 2 курса ФДТ с интервалом в один месяц. После лечения рекомендованы осмотры кожи или лимфоузлов каждые 6 мес в течение первых трех лет.

Профилактика БКРК заключается в соблюдении мер первичной и вторичной профилактики. Первичная профилактика – это активное выявление опухоли в группе риска по базалиоме с рекомендациями по ограничению инсоляции и обязательным лечением предраковых дерматозов. Вторичная профилактика – это лечение первичной опухоли, предотвращение рецидивов.

После лечения больных БКРК необходимо их наблюдение с осмотрами и 1 раз в четыре месяца, а далее 1 раз в год. Целесообразно и общее онкологическое обследование из-за высокой частоты сочетанной онкологической патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Хлебникова А.Н. Проллиферативная активность клеток в базальноклеточном раке. Вестник постдипломного медицинского образования. 2016; 3: 69. [Hlebnikova A.N. Proliferativnaya aktivnost' kletok v bazal'nokletochnom rake. Vestnik postdiplomnogo medicinskogo obrazovaniya. 2016; 3: 69 (in Russian).]
2. Verkouteren JAC, Ramads KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. Br J Dermatol 2017; 177 (2): 359–72.
3. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988; 124 (6): 869–71.
4. Bichakjian C, Aasi SZ, Alam M et al. Basal cell skin cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1. 2019. August 31. 2018.2019: 46.
5. Tenese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2019; 20 (2):13.
6. Lam C, Ou JC, Billingsley EM. "PTCH"-ing it together: a basal cell nevus syndrome review. Dermatol Surg 2013; 39 (11): 1557–72.

7. Michaëlsson G, Olsson E, Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. *Acta Derm Venereol* 1981; 61 (6): 497–503. PMID: 6177160.
8. Leffell DJ, Carucci JA. Management of Skin Cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Edited by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
9. Marzuka AG, Boor SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology clinical features, diagnosis, histopathology and management. *Yale J Biol Med* 2015; 88 (2): 67–179.
10. Шанин А.П. Опухоли кожи и их происхождение, клиника и лечение. М.: Медицина, 1984.
11. [Shanin A.P. Opuholi kozhi i ih proiskhozhdenie, klinika i lechenie. Moscow: Medicina, 1984 (in Russian).]
11. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169 (7): 456–66.
12. Chen ZX, Zhou MS, Tu P et al. Retrospective analysis for clinical and histopathological characteristics of basal cell carcinoma in 418 patients. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2014; 46: 195–9.
13. Pranteda G, Grimaldi M, Lombardi M et al. Basal cell carcinoma: differences according to anatomic location and clinical-pathological subtypes. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149 (4): 423–6.
14. Cameron MC, Lee E, Hibler BP et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (2): 321–39.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Глебова Лариса Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6497-7062

**Larisa I. Glebova** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6497-7062

**Задюонченко Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

**Ekaterina V. Zadiionchenko** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru ORCID: 0000-0001-9295-5178

Поступила в редакцию / Received: 27.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 07.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2023





# Трудности дифференциальной диагностики лимфаденопатии при остром бруцеллезе (клинические случаи)

Н.А. Терешкин, Т.Я. Чернобровкина, С.В. Бурова, А.А. Скрябина✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉anna.skryabina.85@mail.ru

## Аннотация

Бруцеллез – зоонозное заболевание, вызываемое бактериями рода *Brucella*, характеризующееся длительной лихорадкой с поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, половой, сердечно-сосудистой и других систем, склонное к хроническому течению. Самая высокая заболеваемость бруцеллезом (в том числе среди детей) за последние 10 лет в России регистрируется в Дагестане. Одним из проявлений реакции иммунной системы на распространение инфекции при остром течении бруцеллеза является генерализованная лимфаденопатия. Бруцеллы способны индуцировать незавершенный фагоцитоз, в результате чего при значительном накоплении возбудителя лимфатические узлы становятся источником размножения бактерий, откуда они могут попадать в кровотоки и распространяться в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, печень, селезенку, костный мозг и другие органы. При длительном сохранении возбудителя в тканях и органах бруцеллы вызывают специфическую воспалительную реакцию с образованием гранулем. Острая форма бруцеллеза характеризуется высокой лихорадкой при достаточно хорошей ее переносимости. В конце 1-й недели болезни появляются лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки. Могут увеличиваться все группы лимфатических узлов. При переходе острой формы бруцеллеза в хроническую размеры лимфатических узлов часто уменьшаются, лимфоузлы склерозируются, становятся плотными при пальпации и безболезненными. Это состояние называется микрополиаденит. По данным литературы, частота лимфаденопатии при остром течении бруцеллеза сильно варьирует, что, по-видимому, связано с отсутствием четких критериев оценки поражения лимфатических узлов, а также оценки длительности заболевания и наличия факта назначаемой антибактериальной терапии. Исследование лимфатических узлов при бруцеллезе является важной частью общего осмотра пациента, однако наличие лимфаденопатии не всегда свидетельствует о течении данной нозологии. Кроме того, отсутствие лимфаденопатии не исключает бруцеллез. В статье приводятся три клинических случая, демонстрирующие трудность в диагностике бруцеллеза и низкую настороженность врачей по отношению к этому заболеванию в эндемичном регионе.

**Ключевые слова:** лимфаденопатия, бруцеллез, лимфатические узлы, клинический случай.

**Для цитирования:** Терешкин Н.А., Чернобровкина Т.Я., Бурова С.В., Скрябина А.А. Трудности дифференциальной диагностики лимфаденопатии при остром бруцеллезе (клинические случаи). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 100–105.

DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00262

## Difficulties of differential diagnosis of lymphadenopathy in acute brucellosis (clinical cases)

Nikita A. Tereshkin, Tatiana Ya. Chernobrovkina, Svetlana V. Burova, Anna A. Skryabina✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉anna.skryabina.85@mail.ru

## Abstract

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*, characterized by prolonged fever with damage to the musculoskeletal system, nervous, reproductive, cardiovascular and other systems, prone to chronic course. The highest incidence of brucellosis (including among children) over the past 10 years in Russia is registered in Dagestan. One of the manifestations of the reaction of the immune system to the spread of infection in the acute course of brucellosis is generalized lymphadenopathy. *Brucella* is able to induce incomplete phagocytosis, as a result of which, with a significant accumulation of the pathogen, the lymph nodes become a source of bacteria reproduction, from where they can enter the bloodstream and spread to the cells of the mononuclear phagocyte system, liver, spleen, bone marrow and other organs. With long-term preservation of the pathogen in tissues and organs, brucella causes a specific inflammatory reaction with the formation of granulomas. The acute form of brucellosis is characterized by high fever with a fairly good tolerance. At the end of the first week of the disease, lymphadenopathy appears, an increase in the liver and spleen. All groups of lymph nodes can increase, they can be sensitive to palpation. With the transition of the acute form of brucellosis to the chronic form, the size of the lymph nodes often decrease, sclerosis, become dense on palpation and painless. This condition is called micropolyadenitis. According to the literature, the frequency of lymphadenopathy in the acute course of brucellosis varies greatly, which, apparently, is due to the lack of clear criteria for assessing damage to the lymph nodes, as well as assessing the duration of the disease and the presence of the fact of prescribed antibiotic therapy. The study of lymph nodes in brucellosis is an important part of the general examination of the patient, however, the presence of lymphadenopathy does not always indicate the course of this nosology. In addition, the absence of lymphadenopathy does not rule out brucellosis. The article presents three clinical cases that demonstrate the difficulty in diagnosing brucellosis and the low alertness of doctors in relation to this disease in a non-endemic region.

**Key words:** lymphadenopathy, brucellosis, lymph nodes, clinical case.

**For citation:** Tereshkin N.A., Chernobrovkina T.Ya., Burova S.V., Skryabina A.A. Difficulties of differential diagnosis of lymphadenopathy in acute brucellosis (clinical cases). Clinical review for general practice. 2023; 4 (4):100–105. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00262

## Введение

Лимфаденопатия – термин, обозначающий увеличение лимфатических узлов вне зависимости от причины и характера патологического процесса [1]. Около 75% лимфаденопатий носят локализованный характер (расположены в одной анатомической зоне или двух смежных), при этом около 50% из них возникают в области головы и шеи. Генерализованная лимфаденопатия (поражение двух или более несмежных групп лимфоузлов, за исключением паховых) возникает в 25% случаев лимфаденопатии [2].

Изменения лимфатических узлов имеют большое дифференциально-диагностическое значение с учетом их размеров, консистенции, подвижности, болезненности, наличия или отсутствия входных ворот инфекции [3].

Существует широкий спектр инфекционных причин лимфаденопатий, включая бактериальные, грибковые, вирусные, микобактериальные, спирохетальные и протозойные заболевания. В практике врача-инфекциониста ведущими причинами лимфаденопатии признаются инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, иерсиниозы, листериоз, краснуха, корь и целый ряд других [4].

Особое диагностическое значение имеет сочетание генерализованной лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, что может указывать на генерализованное течение инфекционного процесса или другой системной патологии (лейкозы, болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы, первичные иммунодефициты, лекарственная болезнь и др.) [4, 5].

## Основные сведения о бруцеллезе

Генерализованная лимфаденопатия встречается при бруцеллезе, который остается одной из наиболее распространенных инфекций в тех странах, где развито животноводство. Ежегодно в мире выявляется более 500 тыс. новых случаев бруцеллеза среди людей на всех континентах [6].

В Российской Федерации наибольшее количество случаев бруцеллеза регистрируется в Дагестане. Там же сохраняется высокая заболеваемость бруцеллезом среди детей до 17 лет, что связано с традиционным привлечением детей к уходу за животными. Заболеваемость бруцеллезом в большей мере имеет спорадический характер, однако отмечаются и вспышки заболеваемости [7].

Наиболее патогенными для человека являются *B. melitensis* (основные хозяева – козы и овцы), *B. abortus* (крупный рогатый скот), *B. suis* (свиньи, зайцы, северные олени), *B. canis* (собаки) [8]. Входными воротами для инфекции являются микротравмы кожи и неповрежденные слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта [9].

Заражение происходит контактным, алиментарным, редко – аэрогенным путями. Заболевание нередко носит профессиональный характер среди ветеринарных работников, животноводов, работников мясокомбинатов, телятниц, доярок и др. [10].

Инкубационный период при бруцеллезе составляет от одной недели до двух месяцев, но обычно длится от двух до четырех недель. Клинические признаки бруцеллеза сильно варьируют и могут имитировать другие заболевания в том числе неинфекционные. Бруцеллез может поражать любой орган и систему организма [11].

## Характеристика лимфаденопатии при бруцеллезе

Причиной лимфаденопатии при остром бруцеллезе является лимфогенная диссеминация возбудителя. В лимфатических узлах происходит размножение бруцелл либо внутри полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, либо внеклеточно. Бруцеллы способны индуцировать незавершенный фагоцитоз, при этом размножаясь внутриклеточно, распространяются на соседние клетки, в другие лимфатические узлы, печень, селезенку и костный мозг. Бруцеллы образуют гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток, полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и гигантских клеток в тканях и органах [11]. Через сутки после инвазии начинается гиперплазия ретикулярных клеток лимфатических узлов. Спустя две недели можно наблюдать небольшие скопления эпителиоидных клеток и формирование симпластов. Примерно через месяц после инфицирования количество гранул достигает своего максимума. Через 30 дней и в более поздние сроки от начала болезни в центре гранул могут образовываться зоны некроза или замещения ретикулярными и фибропластическими элементами, которые полностью формируются к 7–8-му месяцу [12]. Таким образом, можно сделать вывод, что при переходе острой формы бруцеллеза в хроническую размеры лимфатических узлов нередко уменьшаются, склерозируются, становятся плотными при пальпации и безболезненными. Такое состояние называют микрополиаденитом.

Нередко лимфаденопатия может носить и локализованный характер – увеличиваются шейные, подмышечные, реже мезентериальные, паховые лимфатические узлы – они безболезненные и не спаянные с окружающей тканью [12–14]. Есть данные о том, что шейная лимфаденопатия при бруцеллезе чаще встречается у детей, особенно при фекально-оральном механизме заражения [14]. Лимфангиты для бруцеллеза не характерны [12]. Таким образом, степень и распространенность лимфаденопатии зависит от тяжести течения болезни.

Для оценки значимости лимфаденопатии при остром и подостром течении бруцеллеза показательны следующие клинические примеры.

## Клинический случай 1

Пациент К., 10 лет, поступил в инфекционное отделение больницы города Москвы 10 февраля 2021 г. с жалобами на общую слабость, артралгии и миалгии.

Из анамнеза заболевания известно, что в июне 2020 г. у пациента был эпизод острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в связи с чем получал симптомати-

ческое лечение на дому с клиническим улучшением. В начале августа 2020 г. у ребенка появились жалобы на боль в верхней трети левого бедра, отмечался периодический субфебрилитет. При рентгенологическом исследовании патологии выявлено не было. При лабораторном обследовании в биохимическом анализе крови обнаружено повышение активности печеночных ферментов: аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 242 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 451 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), в связи с чем был госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз». При осмотре у пациента выявлена гепатоспленомегалия и генерализованная лимфаденопатия. Однако через три дня по настоянию родителей ребенок был выписан под расписку. За время госпитализации лабораторно было исключено течение инфекционного мононуклеоза, ЦМВ-инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D (серологически и методом полимеразной цепной реакции). Через 1 мес после выписки (конец сентября – начало октября 2020 г.) у ребенка сохранялись субфебрилитет, умеренное повышение печеночных трансаминаз до 10 границ нормы, в связи с чем амбулаторно пациент был обследован для исключения болезни Вильсона–Коновалова, дефицита альфа1-антитрипсина. Получал амбулаторно симптоматическую, иммуномодулирующую терапию с положительной динамикой (регресс артралгий и миалгий). К середине октября 2020 г. показатели АЛТ достигли 808 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), АСТ – 428 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), выявлена умеренная тромбоцитопения. В связи с чем в конце ноября 2020 г. больной был госпитализирован в стационар с диагнозом «Невирусный гепатит высокой степени активности (маркеры гепатита В и С отрицательные)». В стационаре пациент получал симптоматическую терапию, на фоне которой отмечалось снижение показателей цитолиза: АЛТ до 327 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), АСТ до 145 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л). Выписан в середине декабря под наблюдение педиатра с клинико-лабораторным улучшением. В конце декабря 2020 г. на фоне общей слабости, плаксивости, артралгий, миалгий появился отек правого голеностопного сустава. Амбулаторно была проведена консультация ревматолога, гематолога и рекомендованы пункция красного костного мозга, обследование на бруцеллез, лейшманиоз: выявлены положительные реакции Хеддельсона, Райта и иммуноферментного анализа (ИФА) на бруцеллез (обнаружены иммуноглобулины М). Ребенок госпитализирован в инфекционное отделение для стационарного лечения бруцеллеза.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды в срок, физиологические. Привит по возрасту, аллергический анамнез – поллиноз (пыльца березы).

Эпидемиологический анамнез. В начале июля 2020 г. прибыл в Москву из Ташкента. Со слов родителей, во время проживания в Ташкенте покупали на рынке для ребенка козье молоко.

Объективный статус при поступлении. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски. Отеков и сыпи нет. Пальпируются увеличенные до 1,5 см подчелюстные, подмышечные лимфоузлы, мягкоэластичные, безболезненные при пальпации. Слизистые ротовой полости чистые, розовые. Миндалины не увеличены, налетов нет. Опорно-двигательная система без патологии. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление (АД) – 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно – по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При обследовании в стационаре выявлено: в клиническом анализе крови тромбоцитопения  $119 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $160\text{--}380 \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови снижение уровня креатинина до 39 мкмоль/л (норма 28–62 мкмоль/л), АЛТ – 199 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), АСТ – 287 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), реакция Хеддельсона и Райта – положительные. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – умеренная лимфаденопатия (за счет мезентериальных лимфоузлов, лимфоузлов ворот печени), гепатоспленомегалия.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза, лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: бруцеллез, подострое течение, средней степени тяжести. Пациенту назначена комбинированная антибактериальная терапия: ко-тримаксозол в дозе 120 мг 3 раза в сутки, рифампицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки (13 сут в стационаре).

Выписан с улучшением, в удовлетворительном состоянии. При выписке у пациента сохранялось увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Даны рекомендации продолжить антибактериальную терапию с лабораторным и инструментальным контролем (УЗИ ОБП) в динамике по месту жительства.

## Клинический случай 2

Пациент М., 31 год, поступил в инфекционную больницу города Москвы 11.05.2018 с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, редкий кашель, ноющие боли в спине.

Анамнез заболевания: за 1,5 мес до госпитализации (конец марта 2018 г.) наблюдались признаки ОРВИ с лихорадкой до 40 °С. Спустя 10 дней на фоне сохранения вышеперечисленных симптомов стал самостоятельно принимать амоксициллин + клавулановую кислоту – (доза неизвестна) в течение 5 дней, с клиническим улучшением. С начала апреля 2018 г. стал отмечать субфебрилитет. В конце апреля 2018 г. – 2-я волна высокой лихорадки до 39 °С. Осмотрен терапевтом в частной клинике, рекомендована терапия джозамицином (доза неизвестна) в течение 7 дней, с положительным эффектом. В начале мая 2018 г. – 3-я волна лихорадки с тошнотой и рвотой, связанной с приемом пищи

и приносящей облегчение, в связи с чем пациент госпитализирован в инфекционное отделение.

Из анамнеза жизни известно, что болел гепатитом А, сальмонеллезом, острым тонзиллитом.

Эпидемиологический анамнез: в начале января 2018 г. прибыл в Москву из республики Таджикистан, где проживал в частном доме. Имел собственное хозяйство – куры, кошка, собаки. Пил коровье молоко (подогретое в микроволновой печи).

Объективный статус при поступлении. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски. Отеков нет. Пальпируются увеличенные до 2 см подчелюстные, шейные, подмышечные лимфоузлы мягкоэластичной консистенции, безболезненные. Слизистая ротовой полости гиперемирована, миндалины увеличены до 1-й степени, налетов нет. Опорно-двигательная система без патологии. ЧДД – 18 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальных знаков нет.

При обследовании в стационаре выявлено: в клиническом анализе крови тромбоцитопения  $140 \times 109/\text{л}$  (норма  $180\text{--}320 \times 109/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови АЛТ – 105 ЕД/л (норма до 45 ЕД/л), АСТ – 113 ЕД/л (норма до 45 ЕД/л), реакция Хеддельсона, реакция Райта – положительные. По данным УЗИ ОБП – гепатоспленомегалия, незначительные диффузные изменения паренхимы печени.

Выставлен клинический диагноз: бруцеллез, острое течение, средней степени тяжести. Пациенту назначена антибактериальная терапия доксициклином в дозе 100 мг, 2 раза в сутки.

Выписан с улучшением, на 9-й день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации продолжить антибактериальную терапию амбулаторно, с лабораторным серологическим контролем антител в динамике.

### Клинический случай 3

Пациентка В. 34 лет, госпитализирована в клинику города Москвы 15.09.2021 с жалобами на высокую температуру тела (до  $38,6\text{ }^\circ\text{C}$ ), недомогание, плохой аппетит, боли в правом коленном суставе.

Считает себя больной с начала августа 2021 г., когда внезапно повысилась температура тела до  $39,2\text{ }^\circ\text{C}$ , был выражен озноб, беспокоили головная боль, боль в горле при глотании. Обратилась к врачу в поликлинику, где был поставлен диагноз «острый тонзиллит» и назначена антибактериальная терапия ампициллином (доза неизвестна). Температура тела снизилась через 5 дней, самочувствие пациентки улучшилось, и она приступила к работе. Через 2 нед вновь появилась лихорадка до  $38,5\text{ }^\circ\text{C}$  (2-я волна), которая сопровождалась ознобом, небольшой головной болью и неинтенсивной болью в правом коленном суставе. Самостоятельно при-

нимала нестероидные противовоспалительные средства, продолжала работать, несмотря на высокую температуру. Свое состояние связывала с переохлаждением (попала под дождь, замерзла) и травмой правой ноги. К врачу не обращалась. Вышеперечисленные жалобы сохранялись в течение двух недель. Также пациентка отмечала выраженное потоотделение (3–4 раза в день приходилось менять нательное белье). В связи с сохраняющейся температурой пациентка вновь обратилась к врачу. Амбулаторно было проведено обследование по поводу ревматического артрита (со слов, диагноз был исключен) и с диагнозом «лихорадка неясного генеза» пациентка была госпитализирована в инфекционный стационар.

Эпидемиологический анамнез. Постоянно проживает в Москве, в отдельной квартире. Историк по профессии. Летом 2021 г. выезжала с коллегами Московского историко-архивного института в археологическую командировку в Среднюю Азию. Жили изолированно от местного населения, иногда использовали воду из местного колодца.

Объективный статус. Состояние средней тяжести. Температура тела  $37,2\text{ }^\circ\text{C}$ . Кожный покров обычной окраски, сыпи нет. Слизистые ротоглотки обычной окраски, миндалины 1-й степени, налетов в ротоглотке нет. Пальпируются увеличенные, безболезненные лимфатические узлы (передние шейные – до 1 см, паховые узлы – до 1,8 см). АД –  $120/80$  мм рт. ст., пульс – 88 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, обложен сероватым налетом. Живот не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется на 1 см ниже реберной дуги. Край ее эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Сознание ясное. Охотно и многократно отвечает на вопросы. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

При обследовании в стационаре: клинический анализ крови без особенностей, в биохимическом анализе крови: АЛТ – 208 ЕД/л (норма до 45 ЕД/л), АСТ – 305 ЕД/л (норма до 45 ЕД/л), С-реактивный белок 20 мг/л (норма 0–5 мг/л), реакции Хеддельсона и Райта положительные, anti-Brucella IgM (ИФА) – обнаружены.

Выставлен диагноз: бруцеллез, подострое течение, средней степени тяжести. Пациентке назначено этиотропное лечение рифампицином (300 мг внутрь 2 раза в сутки), доксициклином (100 мг внутрь 2 раза в сутки). На 15-й день выписана с улучшением, в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения антибактериальной терапии до 6 нед и лабораторным контролем антител в динамике.

### Обсуждение клинических примеров

Широкий спектр клинических проявлений бруцеллеза у человека позволил ему занять место в одном ряду с сифилисом и туберкулезом в качестве одного из «ве-

ликих раздражителей», поскольку у пациентов с бруцеллезом могут быть поражены практически все органы и системы [15]. В связи с многообразием клинических проявлений, краеугольным камнем при постановке клинического диагноза бруцеллеза является тщательный сбор эпидемиологического анамнеза с уделением особого внимания фактам употребления зараженных молочных продуктов или контакта с инфицированными животными [16]. Результаты физикального обследования обычно неспецифичны, хотя часто у пациентов наблюдаются лимфаденопатия и гепатоспленомегалия из-за тропизма *Brucella* spp. к ретикулоэндотелиальной системе.

Согласно опубликованным данным анализа 72 случаев бруцеллеза, лимфаденопатия наблюдалась в 6,9% случаев [17]. В описаниях, поступающих из эндемичных районов, сообщается о более высокой распространенности лимфаденопатий. Например, по данным систематического обзора и метаанализа клинических исследований эпидемиологии и клинических проявлений бруцеллеза в Китае, поражение лимфатических узлов отмечалось в 19% случаев [18].

Как показали примеры клинических случаев, наличие лимфаденопатии клиницисты не всегда связывают с бруцеллезом, что, по-видимому, связано с отсутствием четких критериев оценки вовлечения лимфатических узлов, а также учета сроков заболевания и факта назначаемой антибактериальной терапии. Не стоит забывать о том, что увеличенные лимфатические узлы могут свидетельствовать и о сопутствующей патологии. С другой стороны, отсутствие лимфаденопатии (как генерализованной, так и локализованной) не позволяет полностью исключить бруцеллез. В результате, приведенные клинические случаи демонстрируют длительный догоспитальный этап диагностического поиска и лечения пациентов.

Во всех трех случаях начало заболевания расценивалось как течение острой респираторной инфекции или острого тонзиллита. Кроме того, клинические случаи показали неэффективность проводимой на догоспитальном этапе этиотропной терапии. Указанная совокупность факторов, а также эпидемиологический анамнез (контакт с сельскохозяйственными животными или употребление плохо термически обработанных продуктов) позволяли заподозрить течение системной зоонозной инфекции во всех трех случаях, что служило поводом для углубленного (серологического) обследования и дальнейшего лечения больных бруцеллезом.

## Заключение

Бруцеллез относится к инфекционной патологии, протекающей с лимфаденопатией. Однако выявить связь увеличения лимфатических узлов с другими проявлениями бруцеллеза бывает крайне трудно, так как воспалительный процесс в лимфоузлах при бруцеллезе носит специфический характер. Бруцеллы индуцируют незавершенный фагоцитоз, поэтому острая форма переносится сравнительно легко и трудно диагностируется. Это часто способствует переходу к хронической фазе болезни с затяжным воспалением всех групп лимфоузлов и к развитию микрополиаденита со склерозированием лимфоузлов. Поэтому, как показали клинические случаи и данные литературы, важной частью своевременной диагностики бруцеллеза является тщательное изучение эпидемического анамнеза, исследование лимфатических узлов при осмотре пациента и проведение лабораторной диагностики для предотвращения хронизации процесса и развития осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Динова Е.А., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий в практике врача. *Трудный пациент*. 2007; 5 (2): 15–6.  
[Dinova E.A., SHCHerbina A.YU., Rumyanцев A.G. *Differencial'naya diagnostika limfadenopatij v praktike vracha. Tрудnyj pacient*. 2007; 5 (2): 15–6 (in Russian).]
2. Maini R, Nagalli S. *Lymphadenopathy*. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558918/>
3. Войцеховский В.В. Лимфаденопатии в клинической практике. *Амурский медицинский журнал*. 2017; 1 (17): 8–19.  
[Vojcekhovskij V.V. *Limfadenopatii v klinicheskoj praktike. Amurskij medicinskij zhurnal*. 2017; 1 (17): 8–19 (in Russian).]
4. Gaddey HL, Riegel AM. *Unexplained lymphadenopathy: Evaluation and differential diagnosis*. *Am Fam Physician* 2016; 94 (11): 896–903.
5. Sato K, Uchiyama M. *Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly in a patient with acute myelogenous leukaemia*. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1020114997. DOI: 10.1136/bcr.10.2011.4997
6. Kansiime C, Rutebemberwa E, Asiimwe BB et al. *Annual trends of human brucellosis in pastoralist communities of south-western Uganda: a retrospective ten-year study*. *Infect Dis Poverty* 2015; 4: 39 DOI: 10.1186/s40249-015-0072-y
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.  
[Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2022.  
[Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchija naseleniya». Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2022 (in Russian).]
8. De-Figueiredo P, Ficht TA. *Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions*. *Am j Pathol* 2015; 185 (6): 1505–17.
9. Mufinda FC, Boinas F, Nunes C. *Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals*. *Rev Saude Publica* 2017; 51: 57. DOI: 10.1590/S1518-8787.2017051006051
10. Данилов А.Н., Безрукова Г.А., Спиринов В.Ф. *Современные аспекты эпидемиологии профессионального бруцеллеза*. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59 (9): 610–1 (in Russian).  
[Danilov A.N., Bezrukova G.A., Spirin V.F. *Sovremennye aspekty epidemiologii professional'nogo brucelleza. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59 (9): 610–1 (in Russian).]
11. Moreno E, Barquero-Calvo E. *The Role of Neutrophils in Brucellosis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2020; 84 (4): e00048-20. DOI: 10.1128/MMBR.00048-20
12. Вершилова П.А., Голубева А.А., Кайтмазова Е.И. и др. *Бруцеллез*. М.: Медицина, 1972.

- [Brucellosis. Vershilova P.A., Golubeva A.A., Kaitmazova E.I. et al. Moscow: Medicine, 1972 (in Russian).]
13. Varona JF, Guerra JM, Guillén V et al. Isolated cervical lymphadenopathy as unique manifestation of Brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (7): 538–40. DOI: 10.1080/003655402320208802
  14. von Bargen K, Gagnaire A, Arce-Gorvel V et al. Cervical Lymph Nodes as a Selective Niche for Brucella during Oral Infections. *PLoS ONE* 2014; 10 (4): e0121790. DOI: 10.1371/journal.pone.0121790
  15. Kawano-Dourado L, Peirera DA, Kawassaki Ade M et al. Lymphadenopathy and fever in a chef during a stay in Europe. *J Bras Pneumol* 2015; 41 (2): 191–5. DOI: 10.1590/S1806-3713201500004412
  16. Franco MP, Mulder M, Gilman RH et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (12): 775–86. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70286-4
  17. Köse Ş, Serin Senger S, Akkoçlu G et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: Evaluation of 72 cases. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 220–3. DOI: 10.3906/sag-1112-34
  18. Zheng R, Xie S, Lu X et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5712920. DOI: 10.1155/2018/5712920

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Терешкин Никита Андреевич** – ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nteryoshkin@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3541-4150

**Nikita A. Tereshkin** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nteryoshkin@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3541-4150

**Чернобровкина Татьяна Яковлевна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tanyura541@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1314-1429

**Tatiana Ya. Chernobrovkina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tanyura541@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1314-1429

**Бурова Светлана Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: burova\_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0001-7664-7685

**Svetlana V. Burova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: burova\_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0001-7664-7685

**Скрябина Анна Александровна** – ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2098-222X

**Anna A. Skryabina** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2098-222X

Поступила в редакцию / Received: 29.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 11.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023



# Клиническая задача для самоконтроля. Пациент с высокой температурой, сохраняющейся в течение месяца

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉dvoretski@mail.ru

**Для цитирования:** Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациент с высокой температурой, сохраняющейся в течение месяца. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 106–107. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00263

## Clinical case for self-monitoring. Patient with high grade fever that lasts a month

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
✉dvoretski@mail.ru

**For citation:** Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Patient with high grade fever that lasts a month. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 106–107. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00263

В течение месяца 38-летний больной отмечает повышение температуры тела до 38–38,5 °С. Лечение антибиотиками по поводу предполагаемых инфекций (пневмония, простатит) неэффективно. При обследовании был выявлен HBsAg. За последнюю неделю появились боли, чувство онемения и слабость в правой верхней и левой нижней конечностях, стал «подволакивать» ногу. Отмечает снижение массы тела на 10 кг. Анамнез без особенностей.

Объективно: состояние средней тяжести. Снижение массы тела. Кожа внешне изменена (см. рисунок). В легких хрипы не прослушиваются. Частота сердечных сокращений – 96/мин. Артериальное давление (АД) – 160/100 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. Со стороны органов брюшной полости без патологии. Неврологический осмотр: картина периферической полинейропатии, наиболее вероятно вторичного генеза.

Анализ крови: Hb – 110 г/л, эритроциты –  $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $14 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 6, нейтрофилы палочкоядерные – 9, нейтрофилы сегментоядерные – 70, лимфоциты – 10, моноциты – 5, тромбоциты –  $220 \times 10^9$ /л, СОЭ – 50 мм/ч, С-реактивный белок – 45 мг/л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 20 ЕД, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 32 ЕД. Щелочная фосфатаза – 200 ЕД. Положительный HBsAg.

Анализ мочи: удельный вес – 1016, белок – 0,66%. Эритроциты – 5–8 в поле зрения измененные, лейкоциты – 3–5 в поле зрения. Рентгенография органов грудной клетки без патологии. Электрокардиография – отклонение электрической оси влево.

Внешний вид кожных покровов кистей и нижних конечностей  
*Skin of the hands and lower limbs.*



Врач заподозрил опухолевый процесс, однако не исключаются и другие заболевания.

### Какое утверждение наиболее правильно?

- А. Хронический вирусный гепатит с внепеченочными проявлениями.
- Б. Инфекционный эндокардит.
- В. Опухоль мозга с паранеопластическим синдромом.
- Г. Узелковый артериит.
- Д. Системная красная волчанка.

Верный ответ на с. 107.

## Ответ на клиническую задачу «Пациент с высокой температурой, сохраняющейся в течение месяца»

### Correct answer on clinical case «Patient with high grade fever that lasts a month»

**Верный ответ:** Г. Узелковый артериит.

#### Обсуждение

Наличие у больного целого комплекса таких синдромов, как похудание, сетчатое ливедо на коже (см. рисунок), лихорадка, устойчивая к антибиотикам, артериальная гипертензия, асимметричный полиневрит, нейтрофильный лейкоцитоз позволяют предполагать узелковый артериит.

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1990 г.), диагноз узелкового полиартериита может быть поставлен на основании наличия 3 из 10 нижеследующих признаков:

- Потеря массы тела более 4,5 кг.
- Наличие сетчатого ливедо (пурпурная кожная окраска на конечностях или туловище).
- Боли в яичках или болезненность при пальпации.
- Миалгии, слабость и боли в ногах.

- Неврологическая патология одиночная или множественная.
- Диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.
- Повышение показателей почечных клиренсов (остаточный азот выше 40 mg/dl или креатинин выше 1,5 mg/dl).
- Положительный HBsAg (поверхностный антиген или антитела).
- Признаки артериита с дилатацией, аневризмами или воспалительной обструкцией (по данным ангиографии).
- Типичное воспаление сосудов (по данным исследования тканевых биоптатов).

У данного пациента имеется 6 признаков: потеря массы тела более 4,5 кг; наличие сетчатого ливедо; слабость и боли в ногах; неврологическая патология (полинейропатия); диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.; положительный HBsAg.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 19.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2023



## Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

### Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

### Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

### Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

### Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ЭГОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.